Über den Einfluß ungesättigter Fettsäuren (Linol-, Linolen- und Erucasäure) auf die CO_2-Ausscheidung und die Fettsynthese in der Taubenleber

von

HANS W. HAGMANN

München 1962

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof.Dr.med.W.Seitz

ÜBER DEN EINFLUSS UNGESÄTTIGTER FETTSÄUREN (LINOL-, LINOLEN- UND ERUCASÄURE) AUF DIE CO_2-AUSSCHEIDUNG UND DIE FETTSYNTHESE IN DER TAUBENLEBER.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer hohen Medizinischen Fakultät der

Ludwigs - Maximilians - Universität München

vorgelegt

von

H a n s W. H a g m a n n

aus Mö.-Gladbach

München 1962

R. UNIV. BIBLIOTHEK TÜBINGEN

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. W. Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 31. 7. 1962

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

Die essentiellen Fettsäuren 1

Die Fettsäuresynthese 6

Problemstellung 9

Methodik 10

Ergebnisse 15

Diskussion

$C^{14}O_2$-Ausscheidung 34

Leberaufarbeitung 36

Zusammenfassung 46

Literaturverzeichnis 48

Einleitung.

Seit der Entdeckung des vitaminähnlichen Charakters einiger, hauptsächlich in pflanzlichen Fetten (Leinöl u. a.) vorkommender Polyensäuren durch Burr und Burr (1) sind bei den ungesättigten Fettsäuren die verschiedensten Eigenschaften festgestellt und studiert worden. Im Mittelpunkt der Betrachtungen standen dabei zweifellos die Linol-, Linolen- und Arachidonsäure, die zusammen ja auch als Vitamin F bezeichnet wurden und dessen wichtigste Eigenschaften ganz allgemein Wirkungen bei Abwehrvorgängen (Allergiehemmung, Entzündungshemmung) und Epithelregeneration sein sollten.

Heute spricht man im Zusammenhang mit den genannten Fettsäuren, die spezifische Schutzwirkungen zeigen, von "essentiellen Fettsäuren", da sie nicht oder nur in geringem Umfang im Körper des Menschen oder der Wirbeltiere synthetisiert werden. Wohl aber wurden höher ungesättigte Fettsäuren als regelmäßige Bestandteile des Blutes nachgewiesen. Nach Zirn (2) enthält das Serum gesunder Menschen im Mittel 5.4. mg% konjugiert ungesättigte Diene, 1.3 mg% konjugiert ungesättigte Triene und 0.8 mg% konjugiert ungesättigte Tetraene. Krankheiten, die mit Eiweißstoffwechselstörungen einhergehen, zeigen häufig erniedrigte, Hepatopathien und Diabetes mellitus erhöhte Werte für die konjugierten Polyensäuren.

Es handelt sich bei den wichtigsten essentiellen Fettsäuren um cis-Polyensäuren mit Doppelbindungen in einem Abstand von drei C-Atomen voneinander. Für die spezifischen Eigenschaften der ungesättigten Fettsäuren sollen Doppelbin-

dungen in 6,7- und 9,10-Stellung von Bedeutung sein (3).

Wichtig erscheint, daß die Mitochondrienlipoide, die etwa 22-23% der Mitochondrientrockensubstanz ausmachen, besonders reich an Polyensäuren sind. K. Lang (4) kommt daher zu der Annahme, daß der hohe Lipoidgehalt der Zellstrukturelemente auf eine Mitbeteiligung der Zellipoide an der Funktion der Mitochondrien hindeutet. Danach sollen die Lipoide eine Rolle spielen bei der Fixierung der Enzyme an die Strukturen, etwa im Sinne der Lipoproteidbindung. Als Stütze für diese Auffassung führt K. Lang an, daß es durch Veränderung von Zellipoiden gelingt (z. B. durch Verabreichung von an Polyensäuren armen Diätformen) die Enzymaktivität von Mitochondrien zu beeinflussen. Hierbei tritt eine Verminderung des Gehaltes an manchen Oxydationsfermenten in den Lebermitochondrien ein, z. B. sinkt der Gehalt an Bernsteinsäureoxydase und an Glutaminsäuredehydrogenase (5). Weiterhin wurde nachgewiesen, daß Lipoide der Zellstrukturen höchst stoffwechselaktiv sind und in einem lebhaften Stoffaustausch mit ihren Bausteinen stehen. Für Mitochondrien wurde dies durch Kennedy (6) erarbeitet, dasselbe zeigten Lang und Siebert (7) für Zellkerne. Behandelt man Mitochondrien mit Lecithinase, so geht die Fähigkeit, Bernsteinsäure zu oxydieren, verloren. Die einzelnen beteiligten Enzyme werden nicht beeinträchtigt, wohl aber der Vorgang insgesamt. Vermutlich wird die die Enzyme verbindende Struktur zerstört.

Die Frage der fehlenden Synthese der essentiellen Fettsäuren bei Tieren wurde durch Isotopenversuche von K. Bernhard und R. Schönheimer (8) entschieden. Während sich in fast allen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren von

mit Deuteriumoxyd injizierten Ratten akkumuliertes Deuterium fand, waren Linol- und Linolensäure frei von demselben.

Als hauptsächliche Mangelsymptome bei Fehlen der essentiellen Fettsäuren gelten: Wachstumshemmung bei jungen Tieren, Hautschäden sowie degenerative Veränderungen der Nieren, Hoden und Ovarien. Besonders wichtig ist nach K. Lang (4) das Vorhandensein von essentiellen Fettsäuren für den jungen, wachsenden Organismus. Erwachsene sollen nur bei unterkalorischer Ernährung Mangelerscheinungen bekommen.

Die am besten untersuchten essentiellen Fettsäuren wirken nicht in jeder Hinsicht gleich. So wirkt Linolensäure allein nicht gegen Hautveränderungen, und in Bezug auf das Wachstum zeigt Linolensäure nur bei gleichzeitiger Anwesenheit von Linolsäure gute Wirksamkeit.

Versuche an Ratten und mit Rattenleberschnitten von Klenk (9) zeigten mit Hilfe von C^{14}-Acetat, daß dieses in C_{20}- und C_{22}-Polyensäuren wiedergefunden werden kann. Diese Befunde stimmten mit der Anschauung überein, daß in der Rattenleber diese Polyensäure großenteils aus Linol- und Linolensäure durch Acetatanlagerung auf der Seite der Carboxylgruppe und durch Einführung von neuen Doppelbindungen im Divinylmethanrhytmus entstehen.

Neben anderen Faktoren wirkt Pyridoxin auf die Umwandlung von Dien- und Trien- und Tetraensäuren ein. Halden (10) betont, daß außer Vitamin A und E auch das Vitamin B_6 (Pyridoxal) sich als günstig hinsichtlich einer Senkung des Gesamtlipoidgehaltes der Aorta erwies und sagt, daß es für

die Umwandlung von Linol- in Arachidonsäure notwendig sei.

Untersuchungen von Kelsey und Longenecker (11) zeigten, daß in Ochsenplasma hauptsächlich Linolsäure in den Cholesterinestern vorhanden ist. Es besteht die Anschauung (12), daß nur die Cholesterinester mit hochungesättigten Fettsäuren normal umgesetzt werden können. Die gleichen Autoren sowie Dam, Prange und Söndergaard (13) fanden, daß bei Mangel an essentiellen Fettsäuren eine erhöhte Cholesterinablagerung in der Leber auftrat. Über bedeutende Senkungen des Serumcholesterins beim Menschen durch ungesättigte Fettsäuren bzw. durch Fette mit hohem Gehalt an solchen (Maisöl etc.) ist in letzter Zeit eine umfangreiche Literatur erschienen (Bronte-Stewart und Mitarbeiter) (14).

Bei den letzt genannten Autoren klang schon etwas von der Art des Interesses durch, das den ungesättigten, speziell den essentiellen Fettsäuren heute entgegengebracht wird. Es ist die Lipoidspiegel-senkende Wirkung, die im Zusammenhang mit dem Arteriosklerosepröblem in zahlreichen Arbeiten bereits untersucht wurde.

So wurde an Versuchtiere die einfach ungesättigte Ölsäure in Anteilen von 10-20% des Grundfutters verfüttert. Dabei zeigte sich eine Steigerung der Serumcholesterinwerte, jedoch konnten durch Zulagen des stark gesättigten Kokosfettes oder des stark ungesättigten Safloröles erhebliche Abnahmen der Serumcholesterinwerte erzielt werden. Hegsted, Gotsis und F. J. Stare (15) folgerten aus diesem Ergebnis, daß die gesättigten und die essentiellen Fettsäuren bei der Senkung der Serumcholesterinwerte synerge-

tisch zusammenwirken.

Die Serumcholesterin-senkende Wirkung der zweifach ungesättigten Linolsäure sollte nach der bisherigen Anschauung durch die Esterbildung dieser essentiellen Fettsäure mit Cholesterin und damit erleichtertem Abtransport des letzteren zustande kommen. Nach F. E. Kelsey und H.E. Longenecker (11) enthalten die Glyceride des Rinderblutes nur etwa 18% doppelt ungesättigte Fettsäuren, wogegen sich der Anteil an diesen Säuren in Cholesterinestern auf etwa 62% beläuft.

Über Linolensäure wird allgemein angegeben, daß ihr allein in Bezug auf die Cholesterin-senkende Wirkung nicht die Eigenschaft einer essentiellen Fettsäure zuerkannt werden kann. Sie wirkt nur bei gleichzeitiger Anwesenheit von Linolsäure.

Über die im Rüböl und Senfsamen vorkommende Erucasäure ist in der Literatur weniger zu finden. Auch treffen auf sie nicht die oben angeführten Eigenschaften zu, die eine essentielle Fettsäure hinsichtlich ihrer spezifischen Wirkungen ausmachen. Ihre einzige Doppelbindung liegt zwischen C_{13} und C_{14}. Außerdem wird sie im tierischen Organismus als Zwischenprodukt angetroffen.

Die Rolle der essentiellen Fettsäuren im intermedinären Stoffwechsel der Fette ist noch nicht im letzten geklärt. Unklar ist besonders der Mechanismus der Wirkung der Polyensäuren.

Nach K. Lang (4) steht jedoch ihre Einwirkung auf die Regulation des Fettstoffwechsels außer Zweifel und auch an der Resorption der Fette aus dem Darm (16) sowie der Fett-

anlagerung in den Depots sollen sie beteiligt sein. Hinsichtlich der Resorbierbarkeit ist festgestellt worden, daß Fettsäuren mit einer geraden oder ungeraden Anzahl von C-Atomen, mit einem verzweigten Kohlenstoffskelett, mit konjugierten oder nichtkonjugierten Doppelbindungen praktisch in demselben Umfang resorbiert werden.

Bezüglich des intermediären Fettstoffwechsels kommt der Leber die Hauptrolle zu. Dies gilt besonders für die Fettsynthese, während der Abbau der Fette auch in anderen Geweben große Ausmaße erreicht.

Wegen der grundsätzlichen Wichtigkeit für diese Arbei sei hier noch kurz auf den intermediären Stoffwechsel der Fette eingegangen.

Die Untersuchungen von Knoop (17) aus dem Jahre 1905 bewiesen den Abbau der Fette durch ß-Oxydation. Die Schwierigkeit, Zwischenprodukte des Abbaues zu erfassen, verhinderte zunächst genauere Einblicke in die bei der ß-Oxydation beteiligten Vorgänge. Erst die Entdeckung von Lynen (18), daß acetyliertes Coenzym-A das vermutete C_2-Bruchstück des Fettsäureabbaues ist, bewirkte das richtige Verständnis für die Vorgänge bei der ß-Oxydation.

ß-Oxydation und Fettsäuresynthese (19): Die Fettsäuren reagieren nur in Form ihrer CoA-Verbindungen. Dabei erfolgt die Verkürzung der Kohlenstoffketten durch Abspaltung eines C_2-Fragments als aktivierte Essigsäure unter Eintritt eines neuen CoA-Moleküls. Verlängert werden die Fettsäuren durch die Anlagerung von aktivierter Essigsäure unter Austritt eines Moleküls CoA.

Modellreaktion dieser reversiblen Kondensation ist

die Synthese der Acetessigsäure:

$$CH_3CO{\cdot}S(CoA) + CH_3CO{\cdot}S(CoA) \longrightarrow CH_3COCH_2CO{\cdot}S{\cdot}(CoA) + (CoA){\cdot}SH$$

2 Mol. akt. Essigs. Acetessigsäure

Die Reaktion ist umkehrbar, wobei die CoA-Verbindung der Acetessigsäure unter Anlagerung eines zweiten Moleküls Coenzym-A an die Carbonylgruppe in zwei Moleküle aktivierte Essigsäure gespalten wird (Thiolyse, thioklastische Spaltung):

$$CH_3COCH_2COOH + (CoA){\cdot}SH \xrightarrow{ATP} CH_3COCH_2CO{\cdot}S{\cdot}(CoA)$$

$$\downarrow +(CoA){\cdot}SH$$

$$CH_3{\cdot}C(HO){\cdot}CH_2CO{\cdot}S{\cdot}(CoA)$$

$$\downarrow \text{Thiolyse}$$

$$CH_3CO{\cdot}S(CoA) + CH_3CO{\cdot}S{\cdot}(CoA)$$

Das die Spaltung und Kondensation bewirkende Enzym ist die ß-Ketothiolase.

Diesem Vorgang vergleichbar sind Bildung und Abbau längerkettiger Fettsäuren. So wird auch von höheren ß-Ketosäuren ein C_2-Fragment geliefert, das sich mit Oxalacetat zu Citrat kondensieren kann.

Wie beim Acetacetat wird zunächst stets ein Acylmercaptan mit der Carboxylgruppe der Fettsäure gebildet (aktivierte Fettsäure). Diese Reaktion ist ATP-abhängig und verläuft wohl wie die Aktivierung der Essigsäure. Für die folgenden Reaktionen wird dann kein ATP mehr benötigt.

Die aktivierte Säure wird zu ß-Ketosäure oxydiert und diese thioklastisch gespalten. Eine stetige Wiederho-

lung dieses Vorganges bewirkt am Ende die Zerlegung der ganzen Kette in C_2-Fragmente. Die Folge der Reaktionen wird als "Fettsäurecyclus" bezeichnet (18).

Durch die Umkehrbarkeit dieser Vorgänge, d. h. durch Kondensation einer aktivierten Fettsäure mit Acetyl-CoA, erklärt sich die Verlängerung einer Fettsäure um zwei C-Atome und die Synthese neuer Fettsäuren.

Wie oben schon erwähnt, bestehen über die Kondensation von aktivierter Essigsäure mit Oxalacetat Beziehungen und Abhängigkeiten zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel.

Problemstellung.

In dieser Arbeit soll durch in vivo-Versuche mit Hilfe von verfüttertem 1-C^{14}-Na-Acetat versucht werden, die Einflüsse der essentiellen Linol- und Linolensäure sowie der einfachungesättigten Erucasäure auf die Fettsynthese in der Taubenleber zu prüfen und eine mögliche Abhängigkeit von der Menge der verfütterten Fettsäuren und der Dauer der Fütterung festzustellen. Dabei soll die Beobachtung der $C^{14}O_2$-Ausscheidung Aussagen über die Stoffwechsellage der Versuchstiere ermöglichen.

Bei den aus der Leber gewonnenen Fetten wird eine grobe Trennung in eine acetonlösliche und eine acetonunlösliche Fraktion vorgenommen, um einen Anhalt über die Art der synthetisierten Fette zu erhalten.

Bezüglich der für diese Untersuchungen verwendeten Methodik ist zu sagen, daß,wie die Arbeiten von von Brand (20) und Kolitz (21) zeigten, mit ihrer Hilfe durchaus verwertbare Resultate zu erhalten sind.

Methodik.

Zu den Versuchen wurden junge und, soweit erkennbar, gesunde Tauben verwendet, die zuvor in Einzelkäfigen mindestens 4-6 Tage mit Weizenfutter reichlich gefüttert wurden. Diese Tiere erhielten dann eine bestimmte Menge der zu testenden Fettsäuren in flüssigem Zustand mit Hilfe einer geeichten Pipette in den Kropf instilliert. Es wurden Kurz-, Mittel- und Langversuche durchgeführt, d.h. die Tiere erhielten die Fettsäuren in verschiedener Menge für eine bestimmte Zahl von Tagen zu festgesetzten Tageszeiten, um eine mögliche Abhängigkeit der Versuchsergebnisse von Konzentration und Dauer der Fütterung mit der Testsubstanz zu erfassen.

Das vorgefütterte Tier bekam am Versuchstag 1 ccm einer 1-C^{14}-Acetat-Lösung (x) mit gleicher Menge Wasser in den Kropf instilliert, um sofort darauf in einen ausreichend großen Stoffwechselkäfig gesetzt zu werden. Die mit einer Wasserstrahlpumpe durch den Käfig gesaugte Luft wurde durch eine vorgeschaltete Waschflasche mit Natronlauge von CO_2 befreit, sodaß nach dem Passieren des Stoffwechselkäfigs nur das von der Taube ausgeatmete CO_2 durch die angeschlossenen Absorptionsspiralen in die zum Auffangen bestimmte Natronlauge gelangte.

Nach einer Anlaufzeit von 5 Minuten begann der eigentliche Stoffwechselversuch, d. h. das von der Taube ausgeatmete CO_2 wurde nach 15, 30, 60, 90, 120 und 150 Minuten getrennt aufgefangen und als $BaCO_3$ bestimmt. Zur Natronlauge mit dem gelösten CO_2 wurden 10 ccm 25%iger NH_4Cl-Lösung

---

x) ca. 300 000 Impulse/Min.

gegeben und das Ganze zum Sieden gebracht. Durch tropfenweise Zugabe von heißer, 28%iger $BaCl_2$-Lösung kam unter Umrühren das ausgeatmete CO_2 als $BaCO_3$ zur Ausfällung. Das ausgefallene $BaCO_3$ wurde in Filtertiegeln aufgefangen, im Trockenschrank bei 105°C bis zur Gewichtskonstanz erhitzt und dann das Gewicht der einzelnen $BaCO_3$-Portionen bestimmt. Nach Verreiben einer geringen Menge Carbonat mit Zaponlack wurde eine möglichst dünne Breischicht auf Metallplättchen (Ø 25 mm) von bekanntem Gewicht gleichmäßig verteilt. Von jeder der in den Zeitintervallen ausgeschiedenen Portionen wurden zur Kontrolle zwei Plättchen gegossen. Nach Trocknen derselben unter Rotlicht wurde das Gewicht der $BaCO_3$-Menge auf jedem Plättchen festgestellt und die Belegung mit $BaCO_3$ in mg/cm^2 errechnet. Zur Verringerung der Selbstabsorption wurde bei der Belegung ein Wert von weniger als 10 mg pro cm^2 angestrebt.

Die Messung im Geigerzähler (+) ergab die Aktivität des auf das Plättchen aufgetragenen $BaC^{14}O_3$. Die Errechnung der Gesamtaktivität unter Berücksichtigung der Selbstabsorption erfolgte nach den Richtlinien, die in "Isotopic Carbon" (22) angegeben sind. Hierauf wurde auf das in den Zeitintervallen ausgeschiedene gesamte aktive Carbonat umgerechnet.

Nach 150 Minuten wurde der Atmungsversuch abgebrochen und der sofort getöteten Taube die Leber entnommen. Die in Eiswasser gewaschene von Gallenblase und Bindegewebe freipräparierte und auf Filterpapier getrocknete Leber wurde gewogen und mit der gleichen Gewichtsmenge Aqua bidest.versetzt. Bei 12 ooo Touren/Min. wurde die Leber 2 Minuten lang

---

+)Geiger-Zählgerät FH 49, Frieseke u. Höpfner, Erlangen-Bruck. Glimmerfenster-Zählrohr dünner Belegung ca. 1.o mg/cm^2.

im elektrischen Homogenisator homogenisiert.

In einem Rundkolben von 1 Liter Inhalt wurden 1o g des Homogenats (die also 5 Gramm Leber enthielten) eingewogen und langsam unter ständigem Schütteln 5oo cm^3 Bloor'sche Lösung (1 Teil Äther, 3 Teile 964iger Alkohol) zugegeben. Durch einstündiges Kochen dieser Lösung bei 70°C am Rückflußkühler erfolgte die grobe Extrahierung der Fette. Weiter wurde nach Herausnahme aus dem Wasserbad der sich bildende Überstand durch ein Filterpapier abdekantiert und zum Rückstand 2oo cm^3 Chloroform und 4o cm^3 Methanol gegeben. Dieses Gemisch wurde für eine weitere halbe Stunde am Rückflußkühler gekocht, um die Lipide völlig zu extrahieren. Dann wurde die Lösung durch das schon vorher benutzte Filter gegossen und dieses mit Chloroform nachgewaschen.

Die Lösung aus dem Extrahierungsvorgang wurde durch Vakuumdestillation bei 50°C eingedampft und durch Zugabe von 20 cm^3 96%igen Alkohols und Verdampfen desselben von letzten Wasserresten befreit. Die nach dieser Behandlung im Glaskolben verbliebenen Gesamtfette wurden mit Petroläther aufgenommen, filtriert und in ein Meßkölbchen auf 25 ml aufgefüllt.

Auf Aluminiumplättchen von 30 mm Durchmesser und 3 mm Randhöhe wurden langsam jeweils 1 ml der Gesamtfettelösung aufgetragen, sodaß sich nach Verdunsten des Petroläthers eine gleichmäßige Fettschicht auf den mit Lenspaper ++) belegten Plättchen bildete. Diese Plättchen wurden nach der Methode der "direkten Messung" nach Entenmann (23) u.a. im

---

++) "Josta-Klar" mit Silikonöl der Fa. Josta GmbH, München.

Methandurchflußzähler +++) gemessen.

Von der verbliebenen Menge der 25 cm^3 wurden zur Auftrennung in eine acetonlösliche und eine acetonunlösliche Fraktion 16 cm^3 weiterverarbeitet. Nachdem die 16 cm^3 eingedampft und auf 0°C gekühlt worden waren, wurden unter beständigem Rühren allmählich 30 cm^3 eisgekühltes Aceton zu den eingedickten Lipiden gegeben. Nach 24-stündigem Aufbewahren im Eisschrank - zur quantitativen Fällung der acetonunlöslichen Anteile - wurde das überstehende Aceton mit den darin gelösten Fetten abpipetiert und durch ein Filter in ein Becherglas gegeben. Zum Rückstand kamen weitere 15 cm^3 Aceton und mit dem entstehenden Überstand wurden die letzten acetonlöslichen Anteile abfiltriert und die gesamten Acetonlösungen bis zur Trockene eingedampft.

Sowohl acetonlösliche als auch acetonunlösliche Lipoide wurden mit Petroläther gelöst und in einem Meßkölbchen auf 10 cm^3 aufgefüllt.

In der acetonunlöslichen Fraktion finden sich in der Hauptsache Phosphorlipoide, während die acetonlöslichen Fette, die Restfette, vornehmlich aus Neutralfetten bestehen.

Auch von diesen beiden Lösungen wurden jeweils Plättchen mit 1 cm^3 begossen und nach dem Verdampfen des Petroläthers die Aktivität der auf den Plättchen verteilten Fette im Methandurchflußzähler gemessen.

Mit der Formel $\frac{\text{Impuls} \times 10 \times 25}{16}$ errechnete sich die Aktivität der Gesamtmenge von 25 cm^3 Lösung und damit die

---

+++) Methan-Durchflußzähler FH 51, 2 - Zählrohr Frieseke u. Höpfner, Erlangen-Bruck. Messung bei 3,4o KV, Diskriminatorstellung 1o, Blasenzahl 12o/Min.

Gesamtaktivität der aufgearbeiteten Lebermenge für Phosphorlipoide und Neutralfette. Auf diese Weise ließ sich eine Beziehung zwischen der Aktivität der Gesamtfette sowie der Phosphorlipoide und Neutralfette herstellen. Die auftretenden Differenzen zwischen Gesamtfetten und der Summe der Fraktionen ergaben sich wohl aus Verlusten bei der Aufarbeitung.

Ergebnisse.

Tabelle I gibt eine Übersicht über die durchgeführten Versuche mit Angaben über die Lebergewichte der Versuchstiere und den bei der Fettextraktion aufgearbeiteten Lebermengen. Bei Lebern mit einem Gewicht unter 5 Gramm sind die angeführten Ergebnisse bereits auf diese Menge umgerechnet.

Im einzelnen sind folgende Versuchsgruppen zu unterscheiden:

1. Kurzversuche: Sowohl bei Linol-, Linolen- als auch Erucasäure wurden sogenannte Kurzversuche durchgeführt. Die Tauben erhielten am Tage vor dem Stoffwechselversuch morgens und abends je 60 mg (bei Erucasäure 80 mg) der betreffenden Fettsäure mittels einer Pipette in den Kropf instilliert. Am Versuchstag wurde eine Stunde vor Anlaufen des Stoffwechselversuches nochmal die gleiche Menge gegeben.
2. Mittelversuche: Hier erhielten die Versuchstiere an 4 Tagen je 60 mg (Erucas. 80 mg) Fettsäure, wobei die letzte Portion am Versuchstag selbst verabreicht wurde.
3. Wie unter 2.) jedoch 4 mal 120 mg (Erucas. 150 mg) Fettsäure.
4. Wie unter 2.) jedoch 4 mal 300 mg Fettsäure.
5. Langversuche: In dieser Versuchsgruppe wurden je 60 mg (Erucas. 80 mg) Fettsäure an 8 Tagen verfüttert. Auch hier erfolgte die letzte Gabe eine Stunde vor Versuchsbeginn.

In Tabelle II sind die Ergebnisse der Stoffwechselver-

suche, d.h. die quantitative Ausscheidung von aktivem CO_2 aufgetragen. Dabei gibt der "Einzelwert" die in den verschiedenen Zeitintervallen (15', 30', 60' etc.) ausgeschiedene $C^{14}O_2$-Menge, gemessen als Bariumcarbonat in Imp/Min x 10^4 an, während sich aus dem "Summenwert" die Gesamtausscheidung nach den Zeitabschnitten ablesen läßt. Sämtliche Werte wurden aus dem Durchschnitt aller Tauben einer Versuchsgruppe gewonnen.

Die nach den Einzelwerten gezeichneten graphischen Darstellungen finden sich in den Kurven Ia bis IIIb. Die Kurven IVa bis VIb sollen die Gesamtausscheidung nach den Zeitabschnitten veranschaulichen. Dabei wurde jeweils die Kurve der Normaltauben zum Vergleich herangezogen.

Tabelle III enthält die Ergebnisse der Leberaufarbeitung. Es ist hier die Radioaktivität der aus den Taubenlebern extrahierten Gesamtfette, Neutralfette (N) und Phosphorlipoide (P) in Imp/Min x 10^4 angegeben.

Auf den Seiten 30 und 31 sind in graphischen Darstellungen nochmals die Ergebnisse der Fettsynthese aufgezeichnet. Die in der Reihenfolge Gesamtfette, Neutralfette und Phosphorlipoide in Säulengruppen dargestellten radioaktiven Leberfette sind zueinander in prozentuale Beziehung gebracht. Dabei bedeuten die Zahlen über den Säulen die Fettsynthese in Prozenten bezogen auf den Normaltaubenwert (= 100%) der jeweiligen Fraktion. Die Zahlen unter den Säulen zeigen den prozentualen Anteil der Neutralfett- und Phosphorlipoidfraktion an der Gesamtfettsynthese der einzelnen Versuchsgruppen.

T a b e l l e I.

Versuchs-nummer	Lebergewicht in Gramm	Aufgearbeitete Leber in Gramm	Fütterungsart
1	7.8	5.o	Normal (Weizen)
2	9.o	5.o	"
3	12.2	5.o	"
4	7.7	5.o	"
5	9.8	5.o	"
6	1o.5	5.o	"
7	11.9	5.o	3x8o mg Erucas.in $1\frac{1}{2}$ Tg.
8	6.7	5.o	" " "
9	13.o	5.o	" " "
1o	7.5	5.o	4x8o mg Erucas.in 4 Tg.
11	8.6	5.o	" " "
12	6.9	5.o	" " "
13	7.o	5.o	4x15o mg Erucas.in 4 Tg.
14	8.3	5.o	" " "
15	5.4	5.o	" " "
16	7.4	5.o	8x80 mg Erucas. in 8 Tg.
17	12.1	5.o	" " "
18	8.3	5.o	" " "
19	8.3	5.o	4x3oo mg Erucas.in 4 Tg.
2o	5.4	5.o	" " "
21	5.4	5.o	" " "
22	13.5	5.o	3x6o mg Linols. in $1\frac{1}{2}$ Tg.
23	8.7	5.o	" " "
24	7.2	5.o	" " "
25	9.3	5.o	" " "
26	7.2	5.o	" " "
27	1o.5	5.o	4x6o mg Linols. in 4 Tg.

Versuchs-nummer	Lebergewicht in Gramm	Aufgearbeitete Leber in Gramm	Fütterungsart
28	8.5	5.o	4x6o mg Linols. in 4 Tg.
29	7.5.	5.o	" " "
3o	11.o	5.o	4x12o mg Linols.in 4 Tg.
31	13.3	5.o	" " "
32	6.5	5.o	" " "
33	6.8	5.o	8x6o mg Linols. in 8 Tg.
34	5.3	5.o	" " "
35	4.9	4.9	" " "
36	8.6	5.o	4x3oo mg Linols.in 4 Tg.
37	6.1	5.o	" " "
38	6.1	5.o	" " "
39	13.2	5.o	3x6o mg Linolens.in $1\frac{1}{2}$ Tg.
4o	7.o	5.o	" " "
41	13.o	5.o	" " "
42	6.3	5.o	4x6o mg Linolens.in 4 Tg.
43	4.7	4.7	" " "
44	7.3	5.o	" " "
45	6.6	5.o	4x12o mg Linolens.in 4 Tg.
46	1o.5	5.o	" " "
47	1o.5	5.o	" " "
48	6.8	5.o	" " "
49	8.8	5.o	8x6o mg Linolens.in 8 Tg.
5o	5.3	5.o	" " "
51	6.3	5.o	" " "

Tabelle II.

Die nach verschiedenen Zeiten ausgeschiedene Gesamt-$C^{14}O_2$-Menge, angegeben in Impulsen/Min. x 10^4.

A. Normaltauben.

Vers.Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'	
1	1.91	2.63	10.28	5.15	4.58	2.20	
2	2.08	3.98	6.28	4.98	1.98	1.58	
3	6.50	6.79	8.63	-	5.34	2.16	
4	0.53	2.83	6.12	4.21	3.36	1.65	
5	0.83	1.94	6.04	-	13.00	4.05	
6	3.95	7.38	10.40	5.53	3.26	1.80	
	2.63	4.26	7.96	4.97	3.94	2.24	Einzelwert
		6.89	14.85	19.82	23.76	26.00	Summenwert

B. Mit Linolsäure gefütterte Tauben.

1.) 3x60 mg in $1\frac{1}{2}$ Tg.

Vers.Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'	
22	2.17	6.86	11.04	7.56	4.00	3.25	
23	0.60	3.01	10.95	5.86	5.82	3.09	
24	0.15	2.36	6.49	12.86	6.23	4.10	
25	1.20	5.47	6.07	7.84	4.95	3.70	
	1.03	4.42	8.64	8.53	5.25	3.53	Einzelwert
		5.45	14.09	22.62	27.87	31.40	Summenwert

2.) 4x60 mg in 4 Tg.

Vers.Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'	
27	0.86	5.57	6.28	8.00	3.28	2.81	
28	0.20	1.04	5.68	9.47	7.22	5.29	
29	1.24	7.98	11.03	7.07	5.62	3.73	
	0.77	4.86	7.66	8.18	5.55	3.94	Einzelwert
		5.63	13.29	21.47	27.02	30.96	Summenwert

3.) 4x12o mg in 4 Tg. (Forts. Linolsäure)

Vers.Nr.	15'	3o'	6o'	9o'	12o'	15o'	
3o	o.13	o.37	3.34	4.97	5.64	4.76	
31	o.81	1.91	9.67	3.94	3.99	3.45	
32	1.41	8.25	12.43	9.92	6.87	5.52	
	o.78	3.51	8.48	6.28	5.5o	4.58	Einzelwert
		4.29	12.77	19.o5	24.55	29.13	Summenwert

4.) 3x3oo mg in 4 Tg.

Vers.Nr.	15'	3o'	6o'	9o'	12o'	15o'	
36	o.58	o.82	2.54	3.27	5.65	4.75	
37	1.27	3.72	8.2o	7.94	5.55	3.1o	
38	o.18	4.19	12.62	5.52	5.11	2.29	
	o.68	2.91	7.78	5.58	5.44	3.38	Einzelwert
		3.59	11.37	16.95	22.39	25.77	Summenwert

5.) 8x6o mg in 8 Tg.

Vers.Nr.	15'	3o'	6o'	9o'	12o'	15o'	
33	2.51	3.4o	8.19	9.35	5.29	2.13	
34	4.73	14.76	13.19	5.64	1.69	-	
35	7.1o	7.65	1o.58	6.73	4.7o	3.16	
	4.78	8.6o	1o.65	7.24	3.89	1.76	Einzelwert
		13.38	24.o3	31.27	35.16	36.92	Summenwert

C. Mit Linolensäure gefütterte Tauben.

1.) 3x6o mg in $1\frac{1}{2}$ Tg.

Vers.Nr.	15'	3o'	6o'	9o'	12o'	15o'	
39	3.5o	6.43	4.57	1o.86	3.46	o.96	
4o	o.25	3.44	9.31	5.23	3.55	7.36	
41	o.51	2.62	7.13	7.56	5.15	5.22	
	1.42	4.16	7.oo	7.88	4.o5	4.51	Einzelwert
		5.58	12.58	2o.46	24.51	29.o2	Summenwert

2.) 4x6o mg in 4 Tg. (Forts. Linolensäure)

Vers.Nr.	15'	3o'	6o'	9o'	12o'	15o'	
42	1.84	4.99	8.32	6.61	3.92	4.14	
43	1.69	5.22	14.54	4.88	4.18	1.78	
44	1.58	3.38	1o.o6	6.76	7.6o	4.17	
	1.7o	4.53	1o.97	6.o8	5.23	3.36	Einzelwert
		6.23	17.2o	23.28	28.52	31.87	Summenwert

3.) 4x12o mg in 4 Tg.

Vers.Nr.	15'	3o'	6o'	9o'	12o'	15o'	
45	1.o8	4.92	9.64	9.82	6.54	7.34	
46	3.54	3.94	12.1o	9.o3	5.48	2.2o	
47	o.74	1.14	7.7o	7.23	5.73	3.97	
48	1.o7	3.38	11.85	6.52	6.62	3.47	
	1.61	3.34	1o.32	8.15	6.o9	4.24	Einzelwert
		4.95	15.27	23.42	29.51	33.75	Summenwert

4.) 8x6o mg in 8 Tg.

Vers.Nr.	15'	3o'	6o'	9o'	12o'	15o'	
49	2.36	7.16	7.9o	9.36	4.61	3.36	
5o	2.38	7.26	13.o2	9.31	5.o6	3.48	
51	1.67	2.16	1o.26	4.31	5.26	4.13	
	2.13	5.53	1o.39	7.66	4.98	3.66	Einzelwert
		7.66	18.o5	25.71	3o.69	34.35	Summenwert

D. Mit Erucasäure gefütterte Tauben.

1.) 3x8o mg in $1\frac{1}{2}$ Tg.

Vers.Nr.	15'	3o'	6o'	9o'	12o'	15o'	
7	3.31	6.18	1o.o7	14.oo	4.3o	2.72	
8	1.4o	5.o3	9.71	11.3o	3.44	2.51	
9	1.26	1.94	9.42	7.64	5.17	2.48	
	1.99	4.38	9.73	1o.98	4.3o	2.57	Einzelwert
		6.37	16.1o	17.o8	31.38	33.95	Summenwert

2.) 4x8o mg in 4 Tg. (Forts. Erucasäure)

Vers.Nr.	15'	3o'	6o'	9o'	12o'	15o'	
1o	o.35	2.18	7.14	9.71	8.5o	6.o9	
11	o.44	1.36	3.79	8.6o	4.84	2.5o	
12	1.55	6.8o	7.25	9.7o	3.45	2.43	
	o.78	3.44	6.o6	9.34	5.59	3.67	Einzelwert
		4.22	1o.28	19.62	25.21	28.88	Summenwert

3.) 4x15o mg in 4 Tg.

Vers.Nr.	15'	3o'	6o'	9o'	12o'	15o'	
13	1.54	5.o3	9.55	15.7o	4.88	4.22	
14	-	o.53	7.45	7.72	8.45	3.72	
15	o.52	o.25	8.46	12.5o	4.67	7.o7	
	o,68	1.93	8.49	11.97	6.oo	5.oo	Einzelwert
		2.61	11.1o	23.o7	29.o7	34.o7	Summenwert

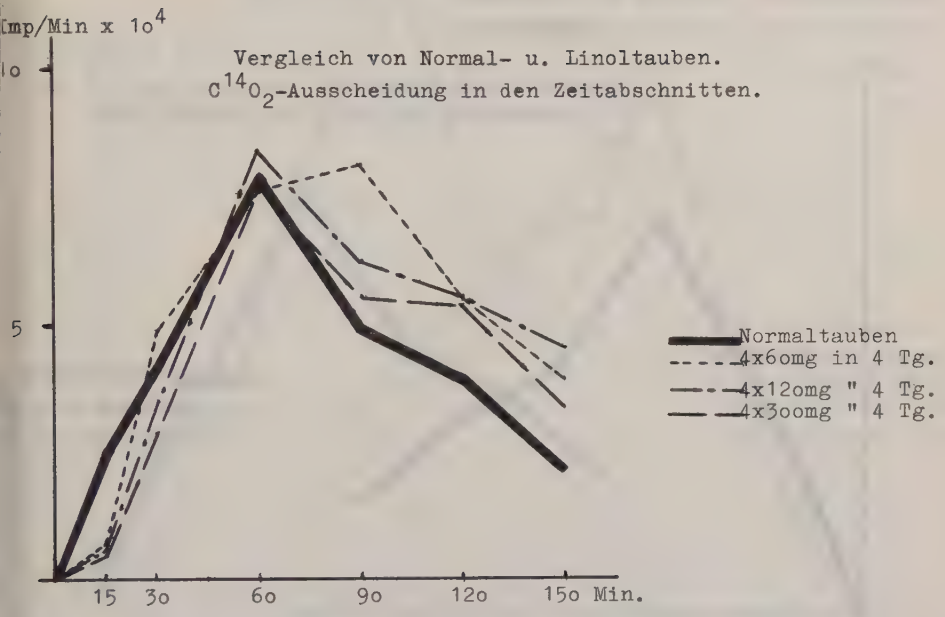
4.) 4x3oo mg in 4 Tg.

Vers.Nr.	15'	3o'	6o'	9o'	12o'	15o'	
19	o.44	1.17	3.18	9.oo	6.93	8.43	
2o	2.34	5.77	9.36	7.o8	8.o7	4.68	
21	3.25	5.o7	9.8o	5.6o	5.56	9.63	
	2.o1	4.oo	7.44	7.23	6.85	7.58	Einzelwert
		6.o1	13.45	1o.68	27.53	35.11	Summenwert

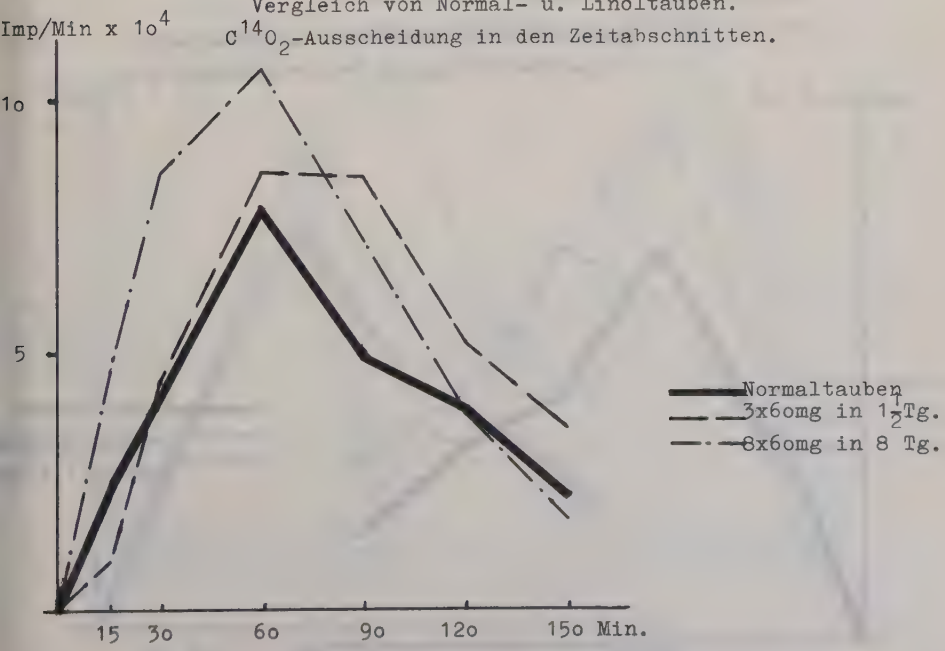
5.) 8x8o mg in 8 Tg.

Vers.Nr.	15'	3o'	6o'	9o'	12o'	15o'	
16	2.82	6.69	13.72	7.o5	5.38	3.19	
17	1.53	3.84	6.68	4.44	4.14	1.38	
18	1.o8	2.49	7.84	6.93	8.27	8.67	
	1.81	4.34	9.41	6.14	5.93	4.41	Einzelwert
		6.15	15.56	21.7o	25.63	3o.o4	Summenwert

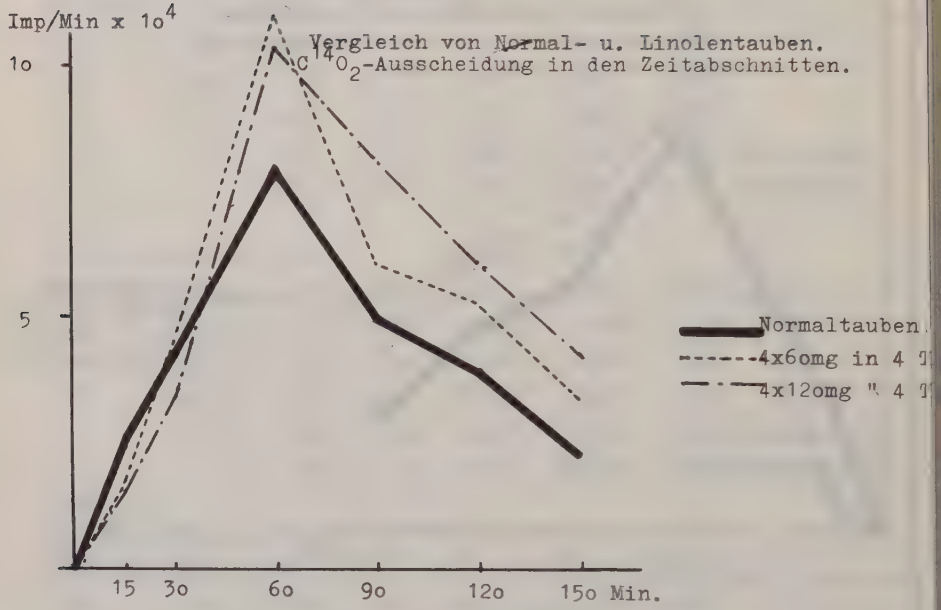
Kurve Ia



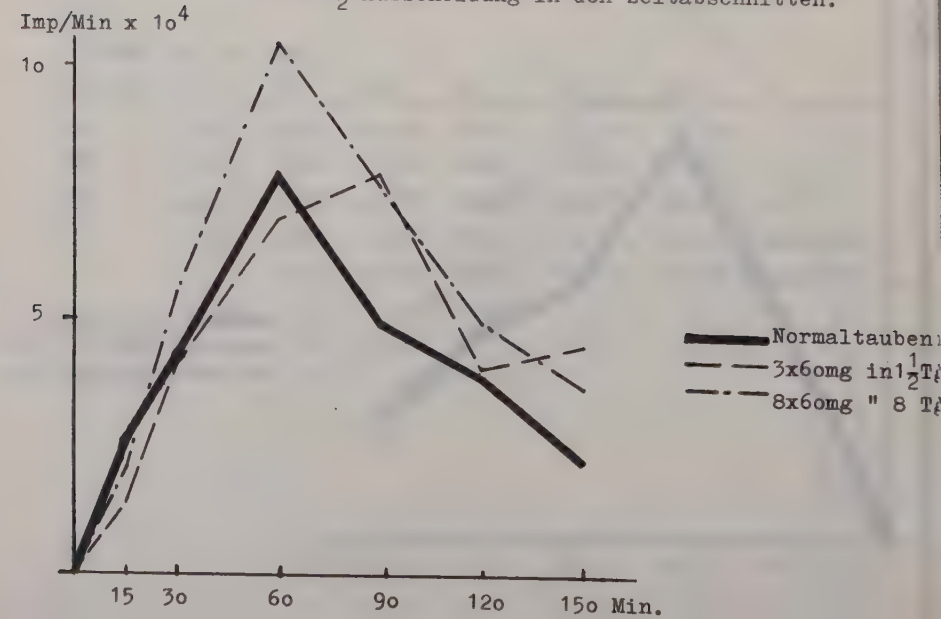
Kurve Ib



Kurve IIa

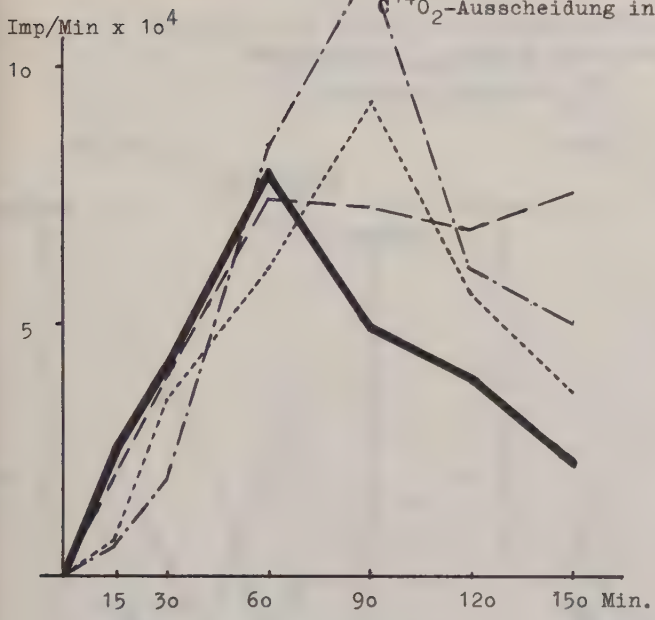


Kurve IIb



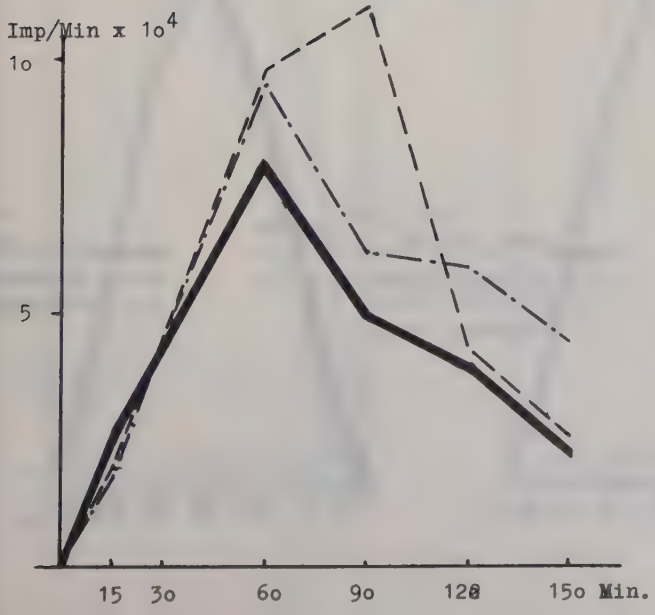
Kurve IIIa

Vergleich von Normal- u. Erucatauben.
$C^{14}O_2$-Ausscheidung in den Zeitabschnitten.



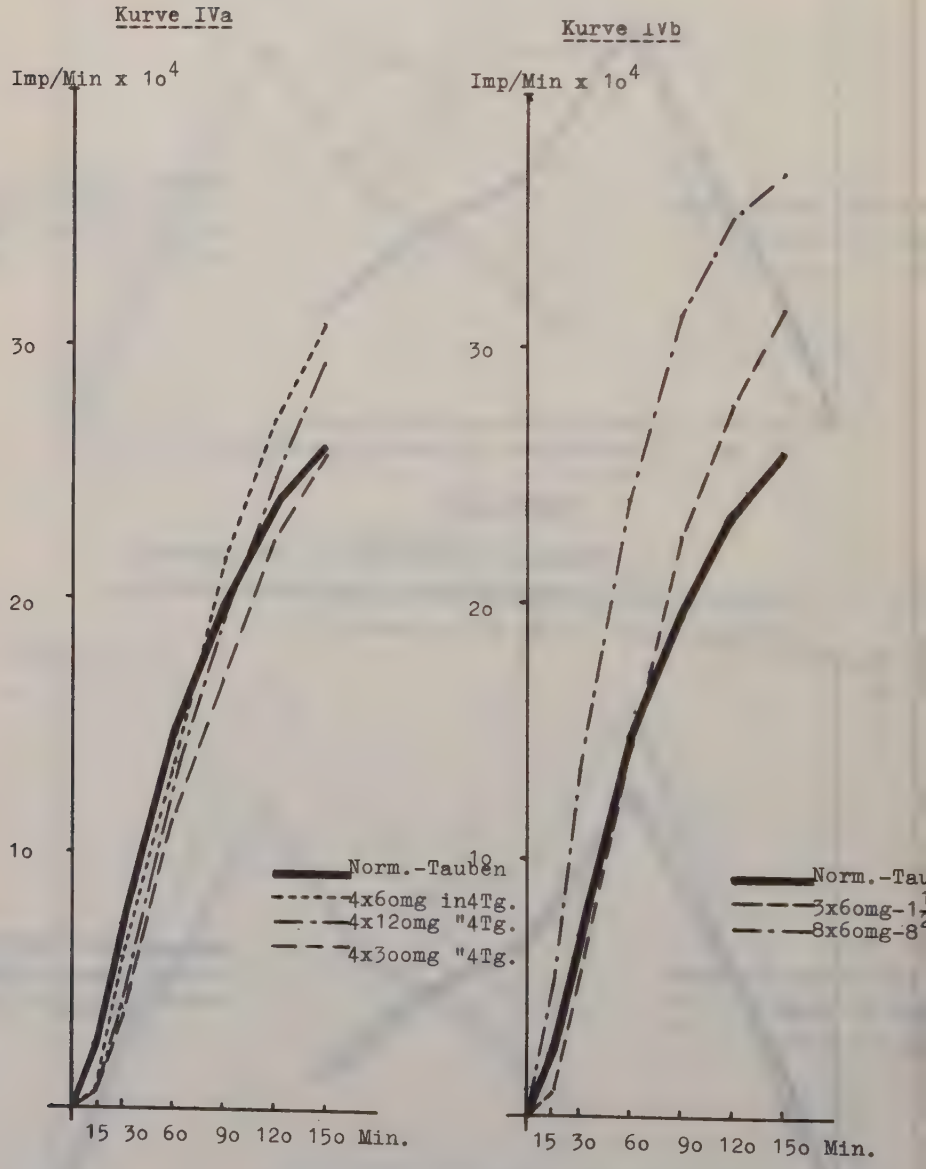
Kurve IIIb

Vergleich von Normal- u. Erucatauben.
$C^{14}O_2$-Ausscheidung in den Zeitabschnitten.



Vergleich von Normal- u. Linoltauben.

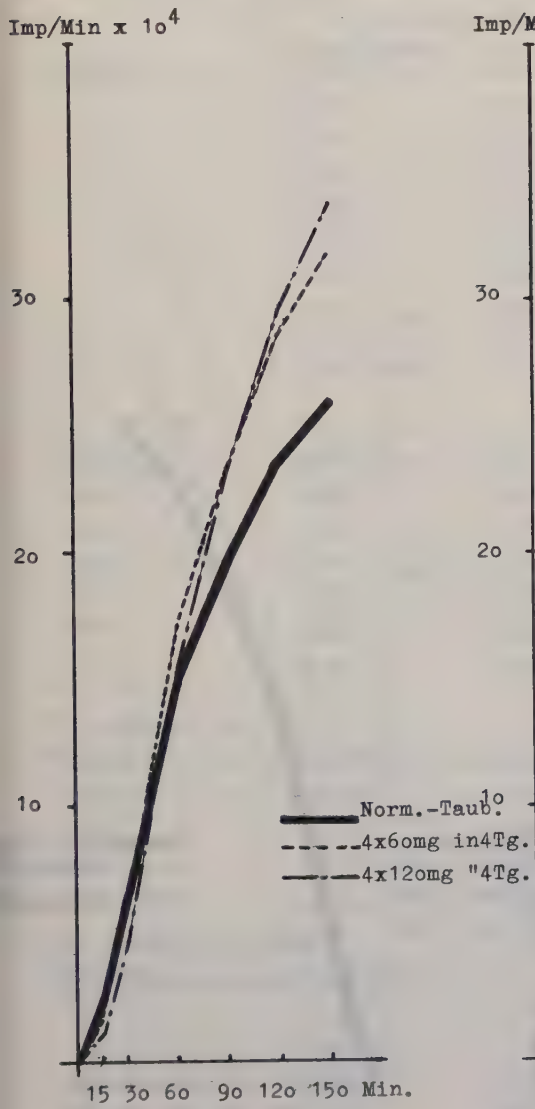
$C^{14}O_2$-Gesamtausscheidung.



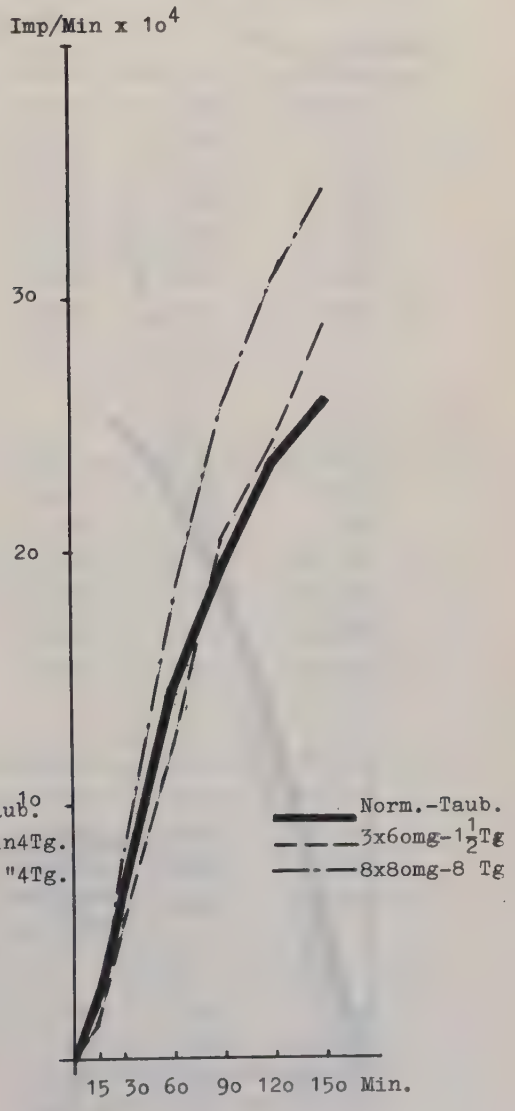
Vergleich von Normal- u. Linolentauben.

$C^{14}O_2$-Gesamtausscheidung.

Kurve Va

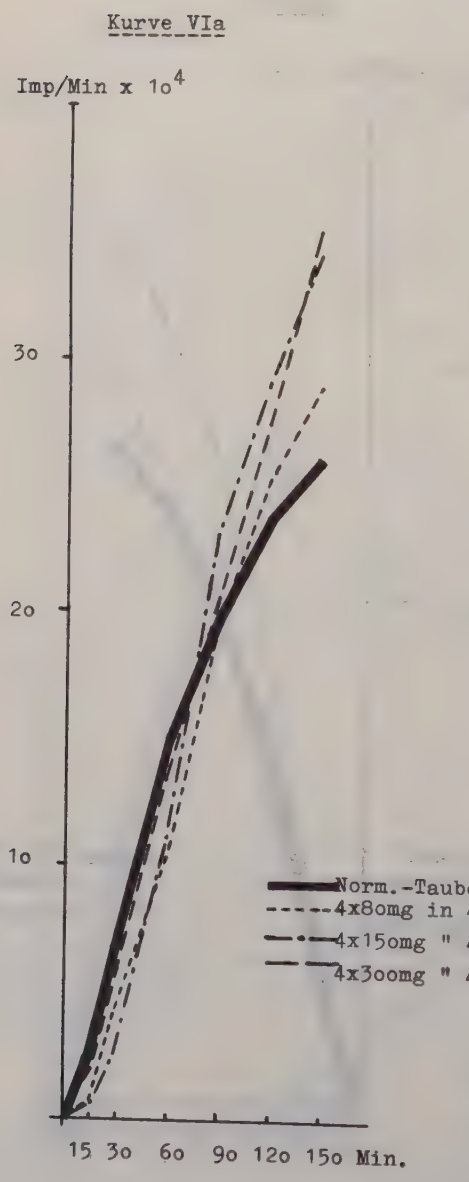


Kurve Vb



Vergleich von Normal- u. Erucatauben.

$C^{14}O_2$-Gesamtausscheidung.



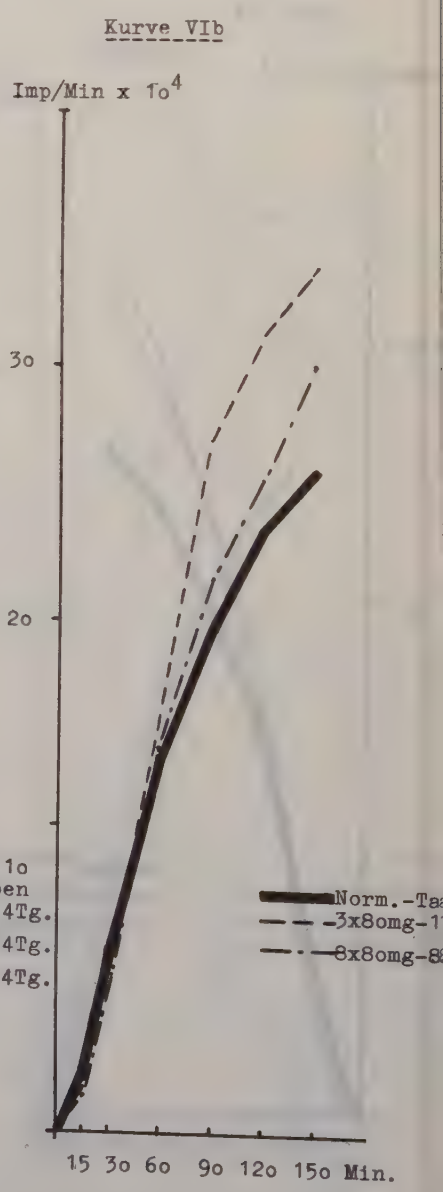


Tabelle III.

Radioaktivität der aus den Taubenlebern extrahierten Gesamtfette, Neutralfette (N) und Phosphorlipoide (P) angegeben in Imp/Min x 10^4.

A. Normaltauben.

Vers.Nr.	G.-Fette	N	P	N:P
1	11.48	5.16	3.46	1:o.67
2	15.6o	1o.42	3.54	1:o.34
3	13.2o	9.47	4.42	1:o.47
4	11.65	5.28	5.96	1:1.13
5	6.39	2.99	3.49	1:1.17
6	1o.55	6.97	3.39	1:o.49
	11.48	6.71	4.o4	1:o.6o

B. Linolsäure

1.) 3x6o mg in $1\frac{1}{2}$ Tg.

Vers.Nr.	G.-Fette	N	P	N:P
22	6.98	2.87	4.o3	1:1.44
23	6.69	3.79	3.2o	1:o.85
24	6.56	1.51	4.71	1:3.25
25	8.62	3.97	4.91	1:1.24
26	4.92	2.11	3.19	1:1.51
	6.75	2.85	4.o1	1:1.41

2.) 4x6o mg in 5 Tg.

Vers.Nr.	G.-Fette	N	P	N:P
27	1o.32	4.69	5.59	1:1.19
28	11.7o	6.41	6.5o	1:1.o2
29	1o.88	3.38	6.82	1:1.o2
	1o.97	4.83	6.3o	1:1.31

3.) 4x12o mg in 4Tg.

Vers.Nr.	G.-Fette	N	P	N:P
3o	3.31	1.83	1.57	1:o.86
31	3.2o	1.89	1.19	1:o.63
32	6.28	1.93	3.88	1:1.o1
	4.26	1.88	2.21	1:1.18

4.) 4x3oo mg in 4 Tg. (Forts. Linolsäure)

Vers.Nr.	G.-Fette	N	P	N:P
36	1.36	o.5o	o.8o	1:1.62
37	5.25	1.68	3.26	1:1.94
38	4.74	1.o3	3.oo	1:2.89
	3.78	1.o7	2.35	1:2.2o

5.) 8x6o mg in 8 Tg.

Vers.Nr.	G.-Fette	N	P	N:P
33	6.9o	2.25	5.48	1:2.44
34	6.32	4.o8	4.21	1:1.o3
35	5.86	2.o7	3.52	1:1.7o
	6.36	2.8o	4.4o	1:1.57

C. Linolensäure.

1.) 3x6o mg in $1\frac{1}{2}$ Tg.

Vers.Nr.	G.-Fette	N	P	N:P
39	1o.41	4.88	5.72	1:1.17
4o	7.12	4.27	3.52	1:o.83
41	14.31	6.26	9.o4	1:1.44
	1o.61	5.14	6.o9	1:1.21

2.) 4x6o mg in 4 Tg.

Vers.Nr.	G.-Fette	N	P	N:P
42	15.o5	3.78	1o.72	1:2.84
43	11.5o	2.74	9.1o	1:3.32
44	9.82	1.94	8.o6	1:4.16
	12.12	2.82	9.29	1:3.3o

3.) 4x12o mg in 4 Tg.

Vers.Nr.	G.-Fette	N	P	N:P
45	5.38	3.22	2.63	1:o.82
46	5.24	1.87	3.12	1:1.66
47	7.13	1.96	3.43	1:1.75
48	5.38	1.5o	3.81	1:2.54
	5.78	2.14	3.25	1:1.53

4.) 8x6o mg in 8 Tg. (Forts. Linolensäure)

Vers.Nr.	G.-Fette	N	P	N:P
49	8.82	1.87	6.67	1:3.57
5o	6.15	2.22	3.88	1:1.74
51	5.4o	1.66	3.81	1:2.29
	6.79	1.92	4.79	1:2.5o

D. Erucasäure.

1.) 3x8o mg in $1\frac{1}{2}$ Tg.

Vers.Nr.	G.-Fette	N	P	N:P
7	6.58	3.39	4.o3	1:1.19
8	3.62	1.35	2.54	1:1.9o
9	4.23	2.48	2.94	1:1.18
	4.81	1.41	3.17	1:1.32

2.) 4x8o mg in 4 Tg.

Vers.Nr.	G.-Fette	N	P	N:P
1o	7.25	2.76	4.27	1:1.54
11	4.77	1.59	2.73	1:1.65
12	9.94	3.o1	7.56	1:2.51
	7.32	2.45	4.85	1:1.98

3.) 4x15o mg in 4 Tg.

Vers.Nr.	G.-Fette	N	P	N:P
13	3.66	1.4o	3.3o	1:2.36
14	6.69	2.99	3.81	1:1.27
15	3.72	o.84	2.71	1:3.12
	4,69	1.74	3.27	1:1.88

4.) 4x3oo mgn in 4 Tg.

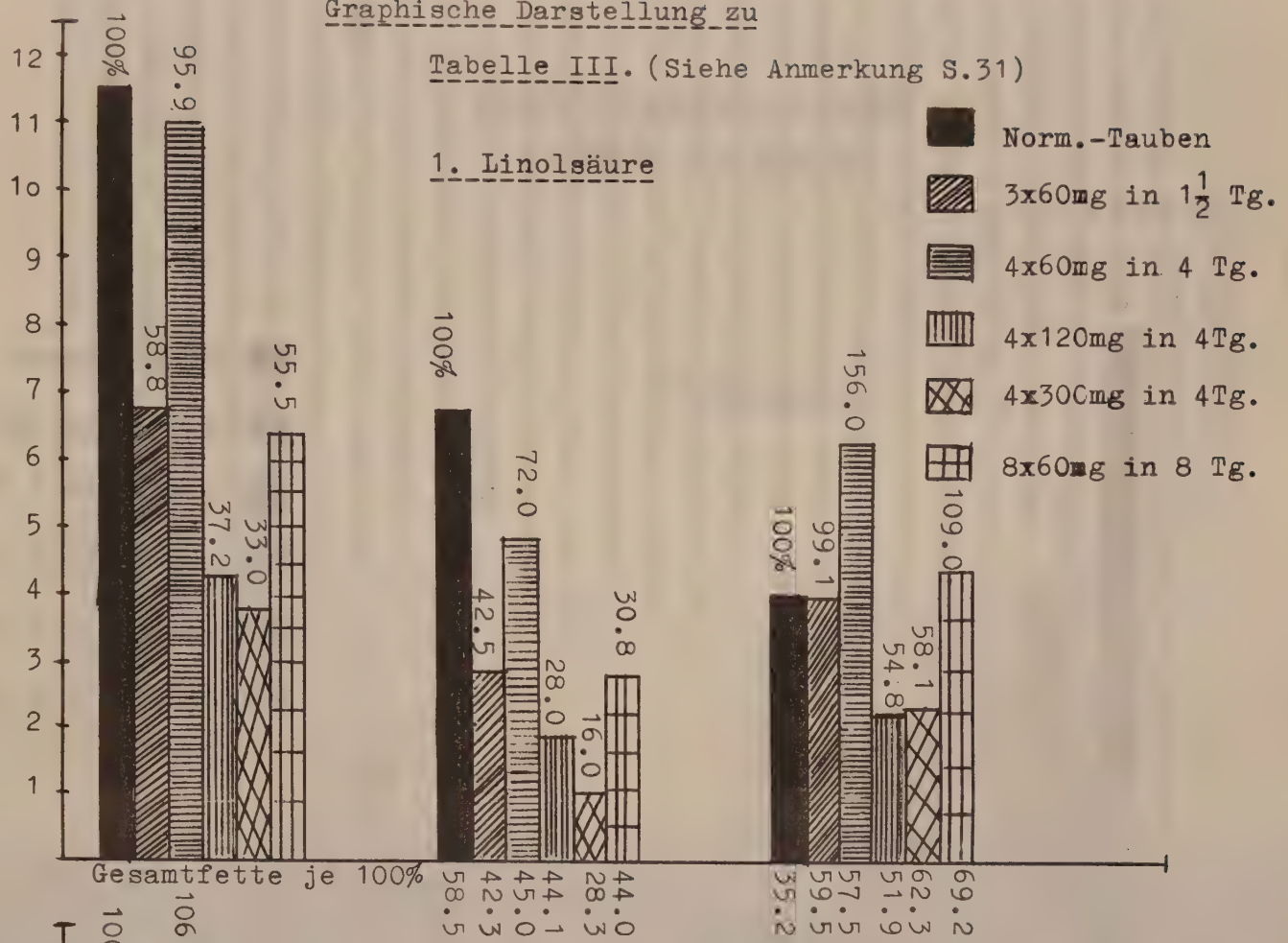
Vers.Nr.	G.-Fette	N	P	N:P
19	3.42	1.27	2.16	1:1.7o
2o	7.14	2.36	4.68	1:1.98
21	7.43	2.76	5.22	1:1.89
	5.99	2.13	4.o2	1:1.89

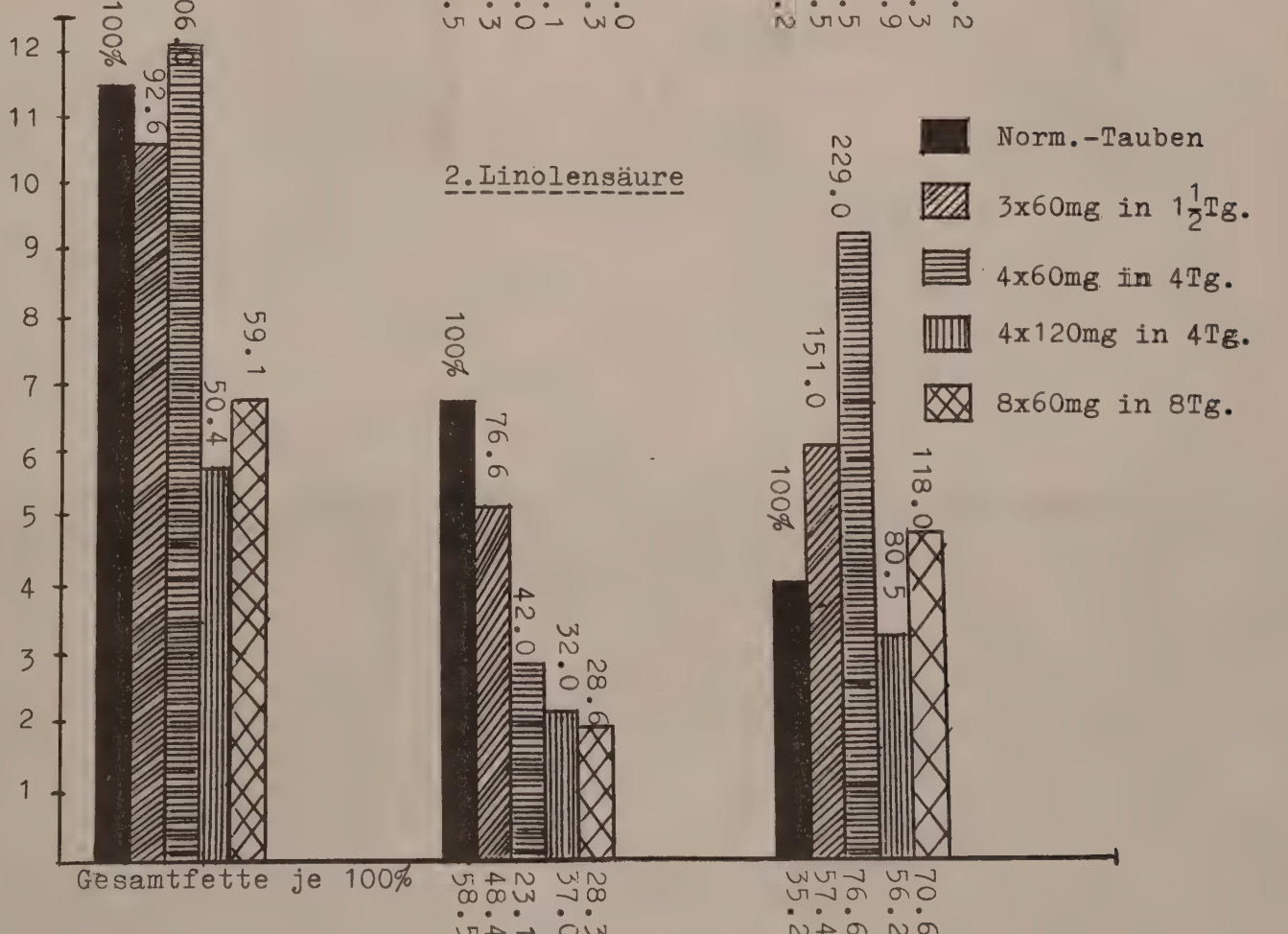
5.)8x8o mg in 8 Tg.

Vers.Nr.	G.-Fette	N	P	N:P
16	5.75	2.o8	4.22	1:2.24
17	4.78	2.36	2.41	1:1.o2
18	9.75	4.47	5.o8	1:1.14
	6.76	2.97	3.9o	1:1.32

Graphische Darstellung zu

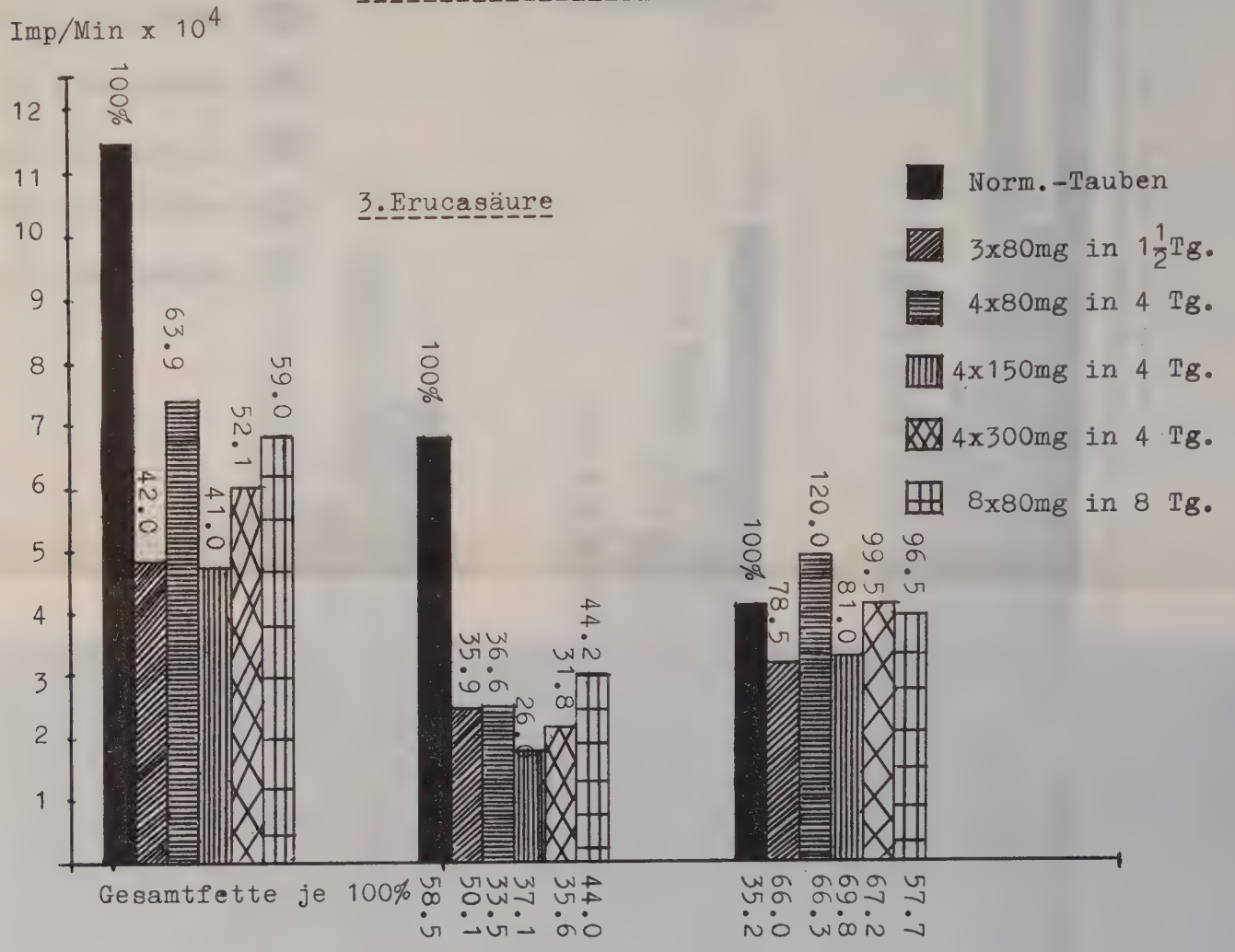
Tabelle III. (Siehe Anmerkung S.31)





Graphische Darstellung zu

Tabelle III (Forts.)



Anmerkung:

Die Erklärung der graphischen Darstellungen findet sich auf Seite 14. Die drei Säulengruppen stellen der Reihe nach dar: Gesamtfette, Neutralfette und Phosphorlipoide.

Diskussion.

Die Verwertung der Versuchsergebnisse zeigt, daß trotz der physiologisch bedingten Schwankungen bei Tierversuchen doch charakteristische Unterschiede zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen feststellbar sind. Dies gilt zwar weniger in Bezug auf die $C^{14}O_2$-Ausscheidung als vielmehr auf die Synthese von C^{14}-markierten Fettsäuren. In den Ergebnissen tritt eine unterschiedliche Wirksamkeit der verfütterten ungesättigten Fettsäuren hinsichtlich Konzentration und Fütterungsdauer zutage, wobei die in ihren Werten recht konstanten Normaltauben einen brauchbaren Maßstab für den jeweiligen Effekt abgeben.

Das angebotene C^{14}-Acetat geht grundsätzlich zwei Wege. Ein Teil des Acetat wird nach Aktivierung und Kondensation mit Oxalessigsäure in den Zitronensäurezyklus eingehen und, je nach Stoffwechsellage, vermehrt oder vermindert in der Ausatmungsluft erscheinen. Zum anderen wir das 1-C^{14}-Na-Acetat in die Fettsynthese einmünden.

Bei den Normaltauben steht zu erwarten, daß das angebotene Acetat nicht in besonders hohem Maße als $C^{14}O_2$ in der Ausatmungsluft erscheint, da bei normaler Stoffwechsellage keine erhöhten Verbrennungsvorgänge zu erwarten sind. Vielmehr wird es weitgehend zur Fettsynthese verwendet werden können. Da dies verhältnismäßig rasch geschieht, wird andererseits bei den Normaltieren in der Ausatmungsluft sehr bald nur mehr wenig $C^{14}O_2$ erscheinen, da für die Verbrennungsvorgänge fortlaufend weniger C^{14}-Acetat zur Verfügung steht.

Wenn wir zunächst die $D^{14}O_2$-Gesamtausscheidung betrach-

ten, so erkennen wir, daß sie bei den mit Fettsäuren gefütterten Tauben bis auf eine Ausnahme stets deutlich oberhalb der der Normaltauben liegt (Kurven IVa - VIb). Bei den vorgefütterten Tauben beginnt jedoch die $C^{14}O_2$-Ausscheidung gegenüber den Normaltieren verzögert, nach 60 Minuten liegt die Ausscheidungskurve zumeist schon in Höhe der Normaltaubenwerte und überschreitet diese bis zum Versuchsende nach 150 Minuten sehr wesentlich.

Daneben ergeben sich auch Differenzen in den Kurven der $C^{14}O_2$-Ausscheidung von Normaltauben und vorgefütterten Tauben bezüglich der einzelnen Zeitabschnitte (Kurven Ia - IIIb). Die mit den Testsubstanzen vorgefütterten Tauben zeigen gegenüber den Normaltauben eine im Anfangsteil der Kurve verminderte $C^{14}O_2$-Ausscheidung, die dann zwischen der 30- und 60-Minutenportion die Kurve der Normaltauben erreicht und überschneidet um dann nach flacherem Verlauf, in der Regel bei 90 Minuten, ihr Maximum zu erreichen. Die Normaltauben haben demgegenüber ihre maximale $C^{14}O_2$-Ausscheidung schon bei 60 Minuten. Die Kurve der vorgefütterten Tauben fällt bis zur 120-Minutenportion zunächst steil ab, um dann, stets über der Kurve der Normaltauben bleibend, zu dieser annähernd parallel zu verlaufen.

Dieser Kurventyp besteht in dieser Klarheit allerdings nur bei etwa der Hälfte der Kurven, während die übrigen lediglich im Mittelteil, d.h. bei der 60- und 90-Minutenportion eine protrahierte, über den Normaltieren liegende $C^{14}O_2$-Ausscheidung erkennen lassen.

Der geschilderte Kurventyp mit seinen Abweichungen fin-

det sich sowohl bei Eruca-, Linol- als auch Linolentauben. Dabei zeigen die verschiedenen Konzentrationen und Fütterungszeiten keine charakteristischen Unterschiede, die irgendwelche Schlußfolgerungen auf unterschiedliche Wirksamkeit zulassen würden. Allenfalls zeigen die Versuche mit den höchsten verfütterten Fettsäuremengen noch eine gewisse Tendenz zum schnelleren Abfall der Ausscheidungskurve. Doch auch hier gibt es unter den drei Testfettsäuren keine typischen Unterschiede.

Zusammenfassend läßt sich aus den Kurvenverläufen schliessen, daß die Verbrennungsvorgänge bei den mit Eruca-, Linol- und Linolensäure gefütterten Tauben gegenüber den Normaltauben insgesamt gesteigert sind, wenn auch im Anfang der Stoffwechselversuche zunächst eine Verzögerung der $C^{14}O_2$-Ausscheidung zu bemerken ist.

Die bei der Leberaufarbeitung gewonnen Fette wurden, wie oben angeführt, in Phosphorlipoide und Neutralfette getrennt. Neben der Aktivität der Gesamtfette liegt damit bei den einzelnen Taubengruppen auch das Verhältnis von Neutralfetten zu Phosphorlipoiden vor (N:P). Differenzen zwischen der gemessenen Gesamtaktivität und der Summe aus Neutralfetten und Phosphorlipoiden erklären sich aus Verlusten bei der Aufarbeitung.

Vergleichen wir allgemein die Normaltiere mit den gefütterten Tauben, so sehen wir, daß in der Mehrzahl der Fälle die Aktivität der Gesamtfette bei den erstgenannten wesentlich höher als bei den Fütterungstauben ist. Daneben zeigt sich im Verhältnis der Neutralfette und Phosphorlipoide (N:P)

ein weiterer charakteristischer Unterschied: Während nämlich N:P bei Normaltieren 1:0.60 beträgt, also ein Überwiegen der Neutralfette gegenüber den Phosphorlipoiden vorliegt, weisen die Fütterungstauben fast durchwegs eine Vermehrung der Phosphorlipoide in den extrahierten Lipiden auf.

Betrachten wir nun die Fettsynthese bei den einzelnen Versuchsgruppen, so ergeben sich anders als bei der $C^{14}O_2$-Ausscheidung doch wesentliche Unterschiede in den Ergebnissen bei den verschiedenen Fettsäuren. Auch ist offensichtlich die Konzentration der ungesättigten Fettsäuren und die Dauer der Fütterung von Einfluß auf die Fettsynthese in der Taubenleber.

Aus Tabelle III (S. 29 ff.) und den zugehörigen graphischen Darstellungen sollen anhand eines Beispiels die wesentlichen Punkte herausgearbeitet werden, die sich bei der Aufarbeitung der Taubenlebern, d.h. der Fettextraktion, ergeben.

Bei Verfütterung von Linolsäure treten bei allen Konzentrationen deutliche Senkungen der Gesamtfettsynthese ein. Der geringste Effekt zeigt sich bei der niedrigsten Konzentration (an 4 Tagen je 1x60 mg Linolsäure); die Fettsynthese beträgt in diesem Falle noch 96% von der der Normaltauben. Eine deutliche Senkung tritt ein bei Verfütterung von 3x60 mg Linolsäure innerhalb von $1\frac{1}{2}$ Tagen (Kurzversuche); es werden gegenüber den Normaltieren nur mehr 59% Fette synthetisiert. Bei Gaben von 4x120 mg in 4 Tagen (zweithöchste Konzentration der Mittelversuche) liegt die Fettsynthese sogar nur noch

bei 37%. Eine Erhöhung der Linolsäuredosis auf 4x300 mg in 4 Tagen läßt demgegenüber die Fettsynthese nur mehr geringfügig auf 33% absinken. Daneben durchgeführte Langversuche mit Dosen von je 60 mg Linolsäure an 8 Tagen lassen ebenfalls hemmende Wirkung erkennen. Die Fettsynthese sinkt auf 55%.

Die Gesamtfettsynthesehemmung vollzieht sich, wie die Auftrennung in Neutralfette und Phosphorlipoide zeigt, hauptsächlich auf Kosten der Neutralfette. Der Grad der Verminderung der einzelnen Fraktionen (N und P) der gefütterten Tauben gegenüber den Normaltaubenwerten läßt sich aus den Zahlen über den Säulen der graphischen Darstellungen auf S. 32/33 ablesen. Die Zahlen unter den Säulen geben, wie schon auf Seite 14 erwähnt, den prozentualen Anteil der Neutralfette und Phosphorlipoide an der Gesamtfettsynthese bei den verschiedenen Versuchsgruppen wieder. Die Werte für die Neutralfette liegen stets, parallel laufend der prozentualen Hemmung bei den Gesamtfetten, deutlich unter dem Neutralfettwert der Normaltauben. Demgegenüber sind die Phosphorlipoide nur bei Verfütterung der höchsten Dosen von Linolsäure (4x150 und 4x300 mg in 4 Tagen) gegenüber dem Normaltaubenwert vermindert, sonst aber liegen die Werte für Phosphorlipoide bei gefütterten Tieren etwa im Bereich der Normaltaubenwerte bei, wie gesagt, verminderter Neutralfettfraktion und überschreiten die Normalwerte sogar bei den Tauben mit 4x60 mg Linolsäure in 4 Tagen. Aus dieser Tatsache ließe sich der Schluß ziehen, daß auch da, wo die Gesamtfettsynthese durch zu geringe Dosierung noch nicht vermindert ist,

doch schon die Neutralfettfraktion herabgesetzt ist und die Gesamtfette nur mit Hilfe der unverminderten ja vermehrten Phosphorlipoidfraktion in Höhe der Normaltauben-Gesamtfette bleiben. Ob es sich um eine gedrosselte Synthese der Neutralfette oder eine gesteigerte Überführung derselben in Phosphorlipoide handelt, wird im Folgenden noch zu erörtern sein.

Für die Linolensäure sind grundsätzlich ähnliche Verhältnisse festzustellen wie für die Linolsäure, doch ist hier die Fettsynthese-hemmende Wirkung weniger ausgeprägt. Im Einzelnen zeigt sich auch bei der Linolensäure die Abhängigkeit der Fettsynthesehemmung von der Dosierung. Die niedrigste Konzentration, d.h. 4x60 mg in 4 Tagen, bewirkt bezüglich der Gesamtfette keine Senkung, doch ist bereits deutlich eine Verminderung der Neutralfettfraktion erkennbar. Die kurzfristige Fütterung an $1\frac{1}{2}$ Tagen mit 3x60 mg und die damit höhere Konzentration bewirkt ein wenn auch geringfügiges Absinken der Fettsynthese auf 93% und die dabei stets auftauchende Verschiebung des N:P-Quotienten. Die in dieser Versuchsreihe höchste Konzentration von 4x120 mg Linolensäure an 4 Tagen bringt eine Fettsynthesehemmung auf 50% zustande. Die auch mit der Linolensäure durchgeführten Langversuche mit je 8x60 mg an 8 Tagen zeigen eine Hemmung auf 59% der Normaltier-Fettsynthese.

In der Versuchsgruppe mit Erucasäure sind unerwarteterweise ebenfalls bedeutende Senkungen der Fettsynthese zu verzeichnen, wie ja auch bei den mit dieser Fettsäure gefütterten Tauben die oben geschilderte erhöhte $C^{14}O_2$-Aus-

scheidung auf eine Aktivierung der Verbrennungsvorgänge schließen läßt. Nach dem, was bisher über ungesättigte und essentielle Fettsäuren gesagt wurde, waren diese Effekte eigentlich nicht zu erwarten, doch soll der Versuch einer Erklärung erst im weiteren gemacht werden.

Gerade bei der Erucasäure treten bei allen Konzentrationen deutliche Senkungen der Fettsynthese auf, wobei die Abhängigkeit von Fütterungsdauer und -menge wie bei Linol- und Linolensäure besteht. Die niedrigste Konzentration von 4x80 mg an 4 Tagen zeitigt bereits eine Verminderung der Fettsynthese auf 64%. Die Werte der Kurz- und der übrigen Mittelversuche liegen zwischen 42 und 52%, während sich die Lipogenese bei den Langversuchen bei 59% bewegt. Auch bei den mit Erucasäure gefütterten Tieren ist die geschilderte Verschiebung des N:P-Quotienten zu verzeichnen.

Wie sind nun die dargestellten Ergebnisse zu bewerten? Zahlreiche Untersucher haben mit den verschiedensten Versuchsmethoden und an mancherlei Versuchstieren festgestellt, daß das Ausmaß der Fettneubildung in der Leber stark durch exogene Faktoren beeinflußbar ist. Bei Untersuchungen mit verschiedenen C^{14}-markierten Stoffen (Glucose, Fructose, Pyruvat, Acetat) bezüglich ihrer Umwandelbarkeit in Fettsäuren fand man, daß Ratten die einige Tage gefastet hatten, ein drastische Reduzierung der Kapazität der Leber hinsichtlich der Umwandlungsfähigkeit des C^{14} bei Fütterung von C^{14}-Glucose (24), C^{14}-Fructose (25) und 1-C^{14}-Acetat (26) in Fettsäuren aufwiesen. Nur bei Zugabe von Glucose- nicht durch Eiweiß oder Fett - wurde die Leberlipogenese der Fastentiere

wieder normalisiert. Nur wenige Tage Kohlenhydrat-freie Ernährung vor der Tötung der Ratten bewirkte den Verlust der Fähigkeit der Leber, Glucose und Acetat in Fettsäuren umzuwandeln (27). Medes, Thomas und Weinhouse (28) stellten eine erhöhte Lipogenese fest, wenn nach Hungerzeiten eine reichliche Ernährung gegeben wurde.

Daß enge Beziehungen zwischen dem Fett- und dem Zuckerstoffwechsel bestehen, erklärt sich aus der Tatsache, daß das Acetyl-CoA als Endprodukt des Fettabbaus ja auch ein Zwischenprodukt des Zuckerstoffwechsels ist. So ist auch die von Brady und Gurin (29) festgestellte Verminderung der Biosynthese von Fett im Insulinmangel für diese Zusammenhänge ein Hinweis.

Zunächst sei noch auf die in unserem Laboratorium durchgeführten in vitro Versuche (30) hingewiesen, in denen eine Bestätigung der in vivo Versuche gesehen werden kann.

Diese Versuche zeigten nämlich, daß bei dem verwendeten löslichen Taubenleber-Enzymsystem bei Zugabe von essentiellen Fettsäuren eine deutliche Verminderung des C^{14}-Einbaus in die synthetisierten Fette auftrat. Dabei war eine Abhängigkeit der Fettsynthesehemmung von der Konzentration der zugegebenen Fettsäuren zu erkennen. Wider Erwarten ergab sich aber auch bei Hinzugeben von nicht-essentiellen und auch gesättigten Fettsäuren eine gehemmte Fettsynthese bei diesen in vitro Versuchen.

Da, wie geschildert, bei den in vivo Versuchen ebenfalls die Fettsynthese bei Verfütterung der nichtessentiellen Erucasäure deutlich vermindert war, muß man wohl annehmen, daß nicht nur die mehrfach ungesättigten und essentiel-

len Fettsäuren auf die Lipogenese einwirken.

Betrachten wir noch einmal die bei den mit Fettsäuren gefütterten Tieren auftretende Trias: vermehrte, wenn auch verzögerte $C^{14}O_2$-Ausscheidung, Erniedrigung der Gesamtfette und Verschiebung des N:P-Quotienten zugunsten der Phosphorlipoide, so ist man versucht, aus diesen drei Faktoren Schlußfolgerungen auf die Wirkungsart der ungesättigten Fettsäuren zu machen.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die von E. Schauenstein (31, 32, 33) angestellten Untersuchungen. Dieser konnte unter bestimmten Bedingungen mehrfach ungesättigte Fettsäuren beim Schütteln mit Wasser durch Anlagerung von Hydroxylgruppen hyroxylieren. Dabei stellte sich ein Gleichgewicht ein und nach Entfernung des umgewandelten Anteiles wurden immer neue Mengen der betreffenden Fettsäuren in die lösliche Form übergeführt, bis eine völlige Umwandlung stattgefunden hatte. Nach Schauenstein findet diese Reaktion nur bei Fettsäuren und Lipoiden statt, die mindestens zwei C=C-Bindungen im Molekül enthalten, wobei als intermediäres Zwischenstadium stets die konjugiert-ungesättigte Modifikation in Erscheinung tritt. Die nach der beschriebenen Reaktion umgewandelten Fettsäuren beeinflußten bei Versuchen an Leberzellen von Ratten den Stoffwechsel der Zelle, indem sie den Glykogenabbau und Sauerstoffverbrauch um 20-70% herabsetzten, dagegen die Oxydation der Zellipoide stark beschleunigten. Diese Effekte führt Schauenstein auf die Eigenschaft der wasserlöslichen Fettsäuren zurück, dreiwertiges Eisen komplex zu binden.

Die Schauenstein'sche Reaktion, die wie gesagt nur mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren vonstatten gehen soll, führt nach Ansicht des Autors zu Zwischenprodukten der Fettsäureoxydation, die ihrerseits stark oxydationsfördernde Wirkung haben sollen, woraus sich ein günstiger Einfluß auf die rasche Entfernung von Fetten und Lipoiden aus dem Serum erklären lassen könnte. Das Endprodukt der Schauenstein'schen Reaktion mit seiner oxydationsfördernden Wirkung soll sich auf die Verwertung der übrigen Fettsäuren katalytisch-oxydativ auswirken.

Sind nach dieser Theorie in den natürlichen Fetten nur geringe Anteile an essentiellen Fettsäuren vorhanden, dann sind diese in der Lage, in den Reaktionsablauf der Gesamtlipide einzugreifen und zur vollständigen, wenn auch verzögerten oxydativen Abbaureaktion beizutragen.

Wie weit sich diese Theorie auf die von uns durchgeführten Versuche anwenden läßt, ist schwer zu sagen. Bezüglich der Ergebnisse bei Linol- und Linolensäureverfütterung scheint manches zuzutreffen wie z.B. die verminderte Gesamtfettsynthese und, wie durch andere Arbeiten (34) in unserem Laboratorium gezeigt werden konnte, die bei Ratten nach Verfütterung essentieller Fettsäuren auftretende Senkung des Serumcholesterins. Ob jedoch die starke, wenn auch etwas verzögerte $C^{14}O_2$-Ausscheidung durch diese Anschauung erklärt werden kann, erscheint zweifelhaft. Vollends unzutreffend ist die Schauenstein'sche Theorie in Bezug auf die Erucasäure als nicht-essentieller Fettsäure.

Amerikanische Autoren (35) untersuchten an Ratten den

Einfluß von Diätfetten (Maisöl, Vegetable Oil, Schmalz u. a.) auf die Leberlipogenese und kamen zu dem Schluß, daß die Leberkapazität für den Einbau des C^{14} aus C^{14}-Glucose und C^{14}-Acetat in die synthetisierten Fettsäuren abhängig ist von der Menge des von den Ratten verzehrten Fettes, nicht aber von der Art der Fette.

Sie fanden, daß bereits bei einem Gehalt von 2.5% Diätfett in der Nahrung (bezogen auf die sonst glykogen-, protein- und vitaminreiche Gesamtkost) die Leber mit einer Senkung der Fettsynthese reagierte. Betrug die Diätfettmenge 15% der Gesamtnahrung, so wurde die Fettsynthese um 90% gehemmt.

Bei diesen Versuchen durchgeführte $C^{14}O_2$-Messungen zeigten keine deutlichen Unterschiede zwischen fettfrei ernährten und fettgefütterten Ratten, doch ist in den Ergebnissen zumindest die Tendenz zur Erhöhung der $C^{14}O_2$-Menge bei fettgefütterten Tieren feststellbar.

Die zuletzt angeführten Untersuchungen stehen nun mit den unserigen weitgehend in Einklang und bestätigen auch die Ergebnisse, die wir bei den mit Erucasäure gefütterten Tauben erhielten.

Bei alledem bleibt die Frage nach dem Mechanismus der Fettsynthesehemmung durch Fettfütterung offen. Die letztgenannten Autoren denken an einen homöostatischen Vorgang, der die Leberlipogenese reguliert.

Daneben wurde durch R.E. Haist (36) gezeigt, daß fettreiche Diät den Insulingehalt des Pankreas vermindert, so daß in Verbindung mit der von Gurin und Brady (29) bemerkten Ver-

minderung der Biosynthese von Fett im Insulinmangel ein Angriffspunkt in dieser Richtung möglich erscheint, sozusagen durch eine Verminderung des verfügbaren Insulins.

Es bleibt nun noch die bei den Fettsäure-gefütterten Tauben zu verzeichnende Erhöhung der Phosphorlipoidfraktion zu erörtern.

Die Abgabe der in den Leberzellen synthetisierten Fettsäuren erfolgt im Gegensatz zu den Verhältnissen praktisch aller anderen Körperzellen in Form der Phosphatide und bei Störungen der Phosphatidbildung in der Leber häufen sich infolgedessen Neutralfette in diesem Organ an(K. Lang) (4).

G. V. Marinetti und E. Stotz (37) fanden, daß Phosphorlipoide von Rattenleberenzym entweder oxydiert werden oder in diesem System die Atmung aktivieren. Die Arbeiten von Artom (38) geben einen Hinweis auf den stimulierenden Effekt eines Phosphorlipoidderivats. Es zeigte sich nämlich, daß Cholinderivat die Fettsäureoxydation beschleunigt.

Es wäre nun folgender Mechanismus denkbar: Während der Fütterungsperiode tritt zunehmend eine Hemmung der Fettsynthese in der Leber auf. Bei Abbruch der Fettsäurefütterung liefert das Angebot an 1-C^{14}-Na-Acetat der Taube ein Substrat für den Energiestoffwechsel, aber auch für die Fettsynthese. Die aus dem nicht im Energiestoffwechsel zu $C^{14}O_2$ verbrannten Acetat entstehenden Neutralfette werden rasch in die Phosphorlipoide umgewandelt. Diese nun wirken nach den zuletzt genannten Autoren im Sinne einer Atmungsaktivierung und führen so zu einer zwar verspäteten, doch dann erhöhten $C^{14}O_2$-Ausscheidung.

Zusammenfassung.

Mit kohlenhydratreicher Normalkost ernährte Tauben wurden teils als sogenannte Normaltauben verwendet, teils über kurze, mittlere und längere Zeiträume mit Linol-, Linolen- und Erucasäure gefüttert. Am Versuchstag erhielten die Tiere 1 ccm einer 1-C^{14}-Acetatlösung in den Kropf instilliert. Es wurde der Einbau des C^{14}-Acetats in die Fettsubstanzen untersucht, nachdem zuvor im Stoffwechselversuch der Abbau der markierten Verbindungen durch Bestimmung des ausgeatmeten $C^{14}O_2$ quantitativ bestimmt wurde.

Die Versuche ergaben, daß die Verbrennungsvorgänge bei den mit Fettsäuren gefütterten Tauben gegenüber den Normaltauben insgesamt gesteigert verliefen, wenn auch zu Beginn der Stoffwechselversuche eine verzögerte $C^{14}O_2$-Ausscheidung zu bemerken war.

Die Leberaufarbeitung zeigte, daß die Normaltiere in ihre Gesamtfette in der Mehrzahl der Fälle wesentlich mehr Aktivität einbauten als die Fütterungstauben.

Deutliche Unterschiede zwischen den Normal- und Fütterungstauben ergab das Verhältnis von Neutralfetten (N): Phosphorlipoiden (P). Während nämlich N:P bei Normaltieren im Durchschnitt 1:0,60 betrug, wiesen die Fütterungstauben fast durchwegs eine starke Vermehrung der Phosphorlipoide in den extrahierten Fetten auf. Es ergab sich sowohl eine deutliche Abhängigkeit der Fettsynthese von der Art der verfütterten Fettsäuren als auch von der Konzentration und Dauer ihrer Verfütterung. Dabei zeigte Linolsäure die größte

Wirksamkeit, aber auch die nichtessentielle Erucasäure hemmte deutlich den Einbau von aktivem Acetat in die extrahierten Fette. Hohe Konzentrationen gaben deutlichere Effekte als niedrige.

Aus dem Vergleich von Arbeiten amerikanischer Autoren mit den Versuchergebnissen dieser Arbeit wurde versucht, die Wirkungsweise der Fettsäuren auf Fettsynthese und $C^{14}O_2$-Ausscheidung zu erklären.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s .

1. Burr, G. O., Burr, M. : J. Biol. Chem.Vol. 82/345, 1929
   J. Biol. Chem.Vol. 86/587, 1930
2. Zirm, Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin - in K. Lang: Stoffwechsel der Fette 1953 / S. 179
3. Thomassen, H. J.: Internat. Z. Vitaminforschung 25/62, 1953
4. Lang, K.: Verh. deutsch. Ges. Inn. Med. Bd. 1953, S.169
5. Tulpule, P. T., Partwardhan, V. N; Arch. Biochem.39/45o, 1952
6. Kennedy, E. P.: Federat. Proc. 11/239, 1952
7. Lang, K., Siebert, G.: Biochem. Z. 323/532, 1953
8. Bernhard, K., Schoenheimer, R.: J. Biol. Chem. 133/381, 1940
9. Klenk, E., Hoppe-Seylers; Z. physiol. Chem.302/268, 1955
10. Halden, W., Bilger, F., Kunze, R.: Naturwiss. 21/660, 1933
11. Kelsey, F. E., Longenecker, H.E.: J. Biol.Chem. 139/727, 1957
12. Alfin-Slater, R.B., Aftergood, L., Wells, A.F., Deuel, H. J. jr.: Arch.Biochem.Biophysics 52/180, 1954
13. Dam, H., Prange, I., Soendergaard, E.: Acta physiol. Scand. 34/141, 1955
14. Bronte-Stewart, B., Antonis, A., Eales, L.,Brock, I.F.: Lancet 1956 I, p. 521
15. Hegsted, D.M., Gotsis, A., Stare, F.J.: J. Nutr. 63/377, 1957
16. Bernhard, K.: Helv. physiol. Acta 6/826, 1948

17. Knoop, F.: Der Abbau aromatischer Fettsäuren im Tierkörper, Beitr. chem. Physiol. Pathol. 6/150, 1904

18. Lynen, F.: Ztschr. Angew. Chemie 67/463, 1955

19. Leuthardt, F., Lehrb. d.physiol. Chem., 14.Aufl. S. 351 ff.

20. Brand, V.v.: Ein Beitrag zur Fettsynthese. I. Über die Synthese von Neutralfett und Phosphatiden aus Acetat bei in vivo und in vitro Versuchen. Bichem. Ztschr. 331/162-171, 1959

21. Kolitz, H.F.:Die Verwertung von oral zugeführtem 1-C^{14}-Na-Acetat.

22. Calvin, M., Heidelberger, C., Tolbert, B.M., Yankwich, P.E.: Isotopic Carbon. New-York, Y. Wiley, 1949

23. Entenman, C., Lerner, S.R., Chaikoff, I.L., Dauben, W.G.: Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med., Vol.70/364, 1949

24. Masoro, E.J., Chaikoff, I.L., Chernick, S.S., Felts, I.M.: J.Biol.Chem. 185/845, 1950

25. Wyshak, G.H., Chaikoff, I.L.; J. Biol.Chem. 200/851, 1953

26. Lyon, J., Masri, M.S., Chaikoff, I.L.: J.Biol. Chem. 196/25, 1952

27. Chaikoff, I.L.: Harvey Lectures Series XLVII, 99,1951/52

28. Medes, G.A., Thomas, A., Weinhouse, S.: J.Biol.Chem. 197/181, 1952

29. Brady, R.O., Gurin, S.: J.Biol.Chem. 187/589, 1950

30. Sund, Ch.: Der Einfluß der Palmitinsäure und einiger ungesättigter Fettsäuren auf die Cholesterinsynthese in vitro.
Dissertation, München 1960

31. Schauenstein, E., Gold, O., Pibus, B.: Mh. Chem.87/144, 1956

32. Schauenstein, E., Biheller, I.H.: Mh. Chem. 87/158, 1956

33. Schauenstein, E., Biheller, H. Byzer, H., Gaisch,H.: Mh. Chem. 89/258, 1957 u. 89/455, 1958

34. Hill, R., Linazasoro, J., Chevallier, F.,Chaikoff, I. L.: Regulation of hepatic Lipogenesis. The Influence of dietary Fats.
J. Biol. Chem. 233/305-310, 1958

35. Haist, R. E.: Physiol. Rev. 24/409, 1944

36. Marinetti, G.V., Stotz, E.: J. Biol.Chem. 217/745, 1955

37. Artom, C.: J. Biol. Chem. 205/101, 1953

Die Versuche zur vorliegenden Arbeit wurden im Isotopenlabor der Universitäts-Poliklinik durchgeführt.

Für die Überlassung des Themas und den Arbeitsplatz möchte ich Herrn Professor Dr. W. Seitz meinen herzlichen Dank sagen.

Frau Dr. Dr. V. v. Brand, der Leiterin des Isotopenlabors, die mit ihrem unersetzlichen Rat diese Arbeit erst ermöglichte, gilt mein ganz besonderer Dank.

Daneben möchte ich nicht versäumen, mich bei den Technischen Assistentinnen, Fräulein I. Thöring und Fräulein H. Wilde, für ihre tatkräftige Hilfe zu bedanken.

L e b e n s l a u f

Am 2. Juni 1934 wurde ich, Hans Wolfram Hagmann, als Sohn des Kunsthändlers Johannes Hagmann und seiner Frau Christine in Mönchen-Gladbach/Rhld. geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Bad Brückenau/ Rhön und neun Klassen Oberrealschule - davon die letzten fünf Klassen in München - legte ich im Sommer 1954 an der Oberrealschule München-Pasing die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1954 schrieb ich mich an der Universität München bei der juristischen Fakultät ein. Nach vier Semestern Jurastudium wechselte ich zur medizinischen Fakultät über und bestand nach fünf Semestern in München die ärztliche Vorprüfung.

Nach den vorgeschriebenen sechs klinischen Semestern, die ich sämtlich in München verbrachte, schloß ich im Juli 1962 das Studium mit dem Medizinischen Staatsexamen ab.

Lebenslauf

Am 2. Juni 1934 wurde ich, Egon Walter Hagemann, als Sohn des Kaufmanns Johannes Hagemann und seiner Frau Gertraude in München-Gladbach/Rhld. geboren.

Nach den Besuch der Volksschule in Bad Godesberg/Rhein und dann Klassen Obersekunda - davon die letzten fünf Klassen in München - legte ich im Sommer 1954 an der Oberrealschule München-Perlach die Reifeprüfung ab.

In Wintersemester 1954 schrieb ich mich an der Universität München bei der juristischen Fakultät ein. Nach vier Semestern Jurastudium wechselte ich nur medizinischen Fakultät über und besteht nach fünf Semestern in München die ärztliche Vorprüfung.

Nach den vorgeschriebenen sechs klinischen Semestern, die ich absolvierte in München verbrachte, schloß ich im Juli 1962 das Studium mit den Medizinischen Staatsexamen ab.